

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE N° 479

LA LEUCEMIE AIGUË A MONOCYTES

THÈSE

Pour le doctorat de l'Université de Lyon

SECTION DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

LE 25 JUIN 1938

PAR

ABRAHAM ZYLBERBERG

né le 22 Avril 1914

à LODZ (Pologne)



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE - LYON
1938

**LA LEUCÉMIE AIGUË
A MONOCYTES**

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE N° 479

LA LEUCEMIE AIGUË A MONOCYTES

THÈSE

Pour le doctorat de l'Université de Lyon

SECTION DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA
FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

LE 25 JUIN 1938

PAR

ABRAHAM ZYLBERBERG

né le 22 Avril 1914

à LODZ (Pologne)



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE - LYON

1938

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ,
PIC, CONDAMIN, PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile.....	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	PATEL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	COLLET.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	GAYET.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	COURMONT.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique	X...
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J. F. MARTIN.
Médecine légale	COTTE.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERT.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'embryologie	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINE	DE ROUEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVALT	BERTRAND
BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	REVOL	PONTHUS	LEVRAT
CHAMBRON	ENSELME	CROIZAT	
EPARVIER	SEDALLIAN	DELORE	
CIBERT	CREYSSSEL	JOSSERAND	



EXAMINATEURS DE LA THESE

M. CHALIER, *Président*,
MM. NOEL, P. RAVALT, CROIZAT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

Dont les sacrifices pour moi furent si
grands, je dédie ce travail, faible té-
moignage de ma gratitude et de mon
affection.

A MES SOEURS
ET A MES BEAUX-FRERES

A Mademoiselle SALA KAWENOKI

Faible témoignage de ma grande affec-
tion.

A mes Cousins
Madame et Monsieur M. ZYLBERSZTAJN

Faible témoignage de profonde recon-
naissance pour l'intérêt qu'ils m'ont tou-
jours porté.

A mon Ami le Docteur VASIL TOMCO

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. CHALIER

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre Thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression
de notre reconnaissance et de notre
profond respect.

A nos Juges :

Monsieur le Professeur NOEL ;

Monsieur le Professeur Agrégé RAVAUULT ;

Monsieur le Professeur Agrégé CROIZAT.

Nous les remercions pour l'honneur
qu'ils nous ont fait en acceptant de faire
partie de notre Jury.

A Monsieur le Docteur ALBERT GUICHARD
Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté

Auquel nous devons l'inspiration de ce travail et qui nous a guidé de ses conseils dans la composition de ce modeste travail.

Nous le prions d'accepter ce témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LOUIS REVOL
Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Préparateur à la Faculté

Nous le remercions vivement pour son accueil cordial, sa bienveillance, la peine qu'il s'est donné en nous aidant dans la rédaction de cette thèse.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE LYON

La Leucémie aiguë à monocytes

PREMIERE PARTIE

Introduction

Les leucémies à monocytes sont d'introduction récente en pathologie. Sans vouloir anticiper ici sur l'historique de la question, on peut dire que leur identification remonte à une dizaine d'années à peine. En France tout au moins, cette affection est peu connue, et à peine une vingtaine d'observations parisiennes viennent d'en être rapportées aux différentes sociétés savantes. Plusieurs cas avaient été observés à Lyon, mais aucun n'avait été encore publié et à la suite des communications de MM BOUCHUT et GUICHARD, CHALIER et REVOL, MOURIQUAND, etc, nous avons pensé que ces observations méritaient d'être réunies dans un travail d'ensemble.

Là est le but de notre thèse.

Mais auparavant l'identification et l'autonomie des leucémies à monocytes que certains se refusent d'admettre, méritent justification.

Indirectement, il naîtrait du système réticulo-endothélial par l'hémocytoblaste et ne prendrait alors naissance tout au moins chez le sujet normal, qu'à l'intérieur des organes hématopoïétiques : moëlle osseuse, rate, ganglions et formations lymphoïdes.

Mais dans les deux cas, si l'on adopte la théorie de FERRATA, on s'aperçoit que le monocyte dérive de son ancêtre conjonctif par l'intermédiaire d'un élément de transition, le monoblaste qui serait pour la série monocyttaire ce que le lymphoblaste, le myéloblaste, l'érythroblaste, le mégacaryoblaste sont pour les autres lignées hématopoïétiques et dont MERKLEN a bien précisé après d'autres auteurs les caractères cytologiques. Il se différencierait de l'hématoblaste, son ascendant direct, par son noyau à réseau chromatinien plus grossier, prenant déjà l'aspect « peigné » (NOEL), par son protoplasme à basophilie moindre, à contours souvent irréguliers, ne contenant habituellement pas de granulations azurophiles. Il se différencierait du monocyte adulte, son descendant, par son noyau à structure plus fine, renfermant un ou deux nucléoles nettement colorés, par son protoplasme un peu moins étendu et un peu plus basophile, dépourvu, ou presque, de granulations azurophiles.

De cette autonomie du monocyte sanguin, découle directement la justification de l'existence réelle de la leucémie monocyttaire.

D'après ce que nous venons de dire, le monocyte représente donc le 5^e élément figuré adulte du sang normal, à côté du lymphocyte, du polynucléaire, du globule rouge

et enfin à côté du système plaquettaire dont on admet l'origine mégacaryocytaire.

Il existerait donc 5 variétés de leucémies : la leucémie monocytaire serait la plus récemment décrite de toutes, car le droit de cité vient à peine de lui être reconnu. Elle serait à mettre sur le même plan que les autres leucémies plus anciennement reconnues et admises par tous : leucémies myeloïde et lymphoïde. Elle serait également, pour certains tout au moins, à rapprocher d'autres hémopathies dont la nature leucémique est plus discutée : nous voulons parler de la leucémie à mégacaryocytes décrite à Lyon par MM. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD, et enfin de la maladie de Vaquez que certains, dans une conception assez séduisante et qui semble tout au moins expliquer les faits, considèrent comme l'équivalent d'une véritable « leucémie à globules rouges ».

La leucémie à monocytes mériterait donc une description spéciale.

Certains auteurs en ont tracé une remarquable étude d'ensemble et le nom de ces novateurs mérite d'être rappelé dans un bref aperçu historique.

DEUXIEME PARTIE

Historique

L'étude historique de la leucémie à monocyte montre deux tendances principales, différentes suivant le point de vue auquel se sont placés les auteurs et suivant les pays où ces études ont été faites.

La première, la plus ancienne en date, est une *tendance presque exclusivement anatomo-pathologique*. Elle a pris naissance surtout à l'étranger et dans les pays de langue allemande. Les auteurs en effet se sont plu à donner une base anatomique et cytologique à certains syndrômes cliniques mal étiquetés et à l'origine desquels aucune étiologie ne pouvait être rapportée. Ils ont fait de ces cas de véritables maladies essentielles du système mesenchymateux, du tissu réticulo-endothélial. Et sous le nom de *réticuloses*, d'*endothélioses* ou même de *réticulo-endothélioses leucémiques*, *subleucémiques* ou *aleucémiques*, ils ont décrit des syndrômes cliniques qui en réalité correspondent, le recul du temps dont nous disposons aujourd'hui étant suffisant pour en permettre une étude critique approfondie, à ce que l'on est autorisé actuellement à appeler la leucémie à monocytes. GUICHARD, dans sa thèse sur les maladies du système réticulo-endothélial, a fait une étude très complète de ces réticulo-endothélioses et a rapporté plusieurs cas publiés sous le nom de réticulose leucémique qui en réalité semblent bien être des leucémies à

monocytes. Nous n'en citerons ici que les cas de BOCK et WIEDE, UGRIUMOW, SWIRTSCHESKAYA, BARANTCHIK, etc., WIEDE, UGRIUMOW, SWIRTSCHESKAYA, BARANTCHIK, etc., dont on trouvera dans le travail précité toutes les indications bibliographiques.

La seconde tendance d'inspiration plus récente, est une *tendance clinique et hématologique*. Elle a surtout été le fait de l'Ecole française.

MERKLEN et WOLF ont vulgarisé en France les travaux des auteurs étrangers. Parmi ces travaux il faut citer surtout ceux de SCHILLING, FLEISCHMANN, EWALD, FREHSE, etc. SCHILLING en particulier, à partir de 1912, s'attacha avec soin à l'étude du monocyte. Il décrivait déjà une hyperplasie diffuse des réticulo-endothéliums corrélative à une augmentation des grands mononucléaires du sang, et posait ainsi le premier jalon de la future leucémie à monocytes. Il eu le mérite de mettre à jour l'existence de cette leucémie nouvelle en l'appuyant sur des arguments empruntés à la pathologie et de dégager ainsi l'autonomie du système monocyttaire. Et c'est lui aussi qui, en 1913, publia avec RESCHAD le premier cas décrit sous le nom de leucémie à monocytes. Néanmoins, dès 1900, HAYEM et LION avaient attiré l'attention sur une variété de leucémie en insistant sur la nature spéciale de la majorité des éléments leucocytaires. Leurs observations, au nombre de trois, ont été publiées sous le titre de : « Leucocythémie à globules blancs mononucléaires ».

TOURAINÉ, en 1922, dans un mémoire remarquable, rassemble un certain nombre de formes spléniques pures de la leucémie lymphoïde chronique. Il en décrit comme variété importante : la leucémie à splénocytes. Or, l'assimi-

lation des deux termes : splénocytes et monocytes n'est plus beaucoup discutée (MARCHAL).

Depuis 1927, MERKLEN et WOLF qui s'attachèrent en particulier à l'étude de la leucémie monocyttaire purent, dans une série d'intéressants articles, donner une description d'ensemble de la leucémie à monocytes, de ses différentes formes : aiguë, subaiguë et chronique ainsi que des poussées de monocytoses que l'on peut rencontrer au cours des autres leucémies.

Les cas publiés en sont assez rares, tout au moins en France. Depuis MERKLEN et WOLF, à peine retrouvons-nous une vingtaine d'observations : celle de WEISSENBACH en 1929, les trois cas de GRENET, celui de LEVY, celui de WEISSENBACH et celui de MARCHAL parus en 1933 ; les trois observations de formes chroniques rapportées par MARCHAL, celle de LABBÉ et le nouveau cas de MARCHAL concernant une forme aiguë, tous publiés en 1934, et la même année, à Paris, MENDELSON consacre sa thèse, à une étude synthétique de l'affection. Enfin, tout récemment, en 1938, DENNEWALD sous l'inspiration de MARCHAL, consacre sa thèse à l'étude de la leucémie chronique à monocytes.

Des cas lyonnais qui font l'objet de ce travail, celui de MM. BOUCHUT et GUICHARD, celui de MM. CHALIER et REVOL et celui de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL concernent des formes aiguës avec évolution mortelle en trois mois, caractérisées par l'allure clinique et l'importance des formes jeunes, monoblastes, dans le sang, celui de MM. NOËL et RAVAUULT concerne une forme chronique.

Nous aurons donc surtout en vue dans cette thèse, l'étude des formes aiguës de leucémies à monocytes.

TROISIEME PARTIE

Observations

OBSERVATION I

(MM. L. BOUCHUT, A. GUICHARD, Mme MOREAU et MATHIEU)

D... Emmanuel, 48 ans, jardinier.

Le malade entre dans le service du Dr Bouchut, le 2 novembre 1936, envoyé par le Dr Bacmann avec le diagnostic de « troubles digestifs et albuminurie consécutive à une rougeole ».

Antécédents : personnellement il a toujours joui d'une bonne santé. Il a fait toute la guerre de 1914-1918 a été blessé deux fois, au mollet et au menton. Marié, il n'a pas d'enfant. Il nie toute maladie vénérienne. Il avoue un œnilisme de 2 litres 1/2 de vin par jour ; il présente d'ailleurs des pituites matinales avec zoopsie, mais sans épistaxis, ni tremblement des doigts.

L'affection actuelle a débuté en septembre 1936 : un enfant de la maison où il exerçait la profession de jardinier contracta une rougeole typique, soigné par Mme le Dr Bacmann, et quelques jours plus tard le malade lui aussi contracta une éruption roséoliforme que Mme le Dr Bacmann affirme, de façon catégorique, avoir été une rougeole typique, bien que le malade ait déjà présenté une fois cette maladie dans l'enfance. A la suite de cette « rougeole », le malade se remit mal, restant asthénique, amaigri, anorexique.

A l'entrée, il s'agit d'un malade pâle, blafard, aux conjonctives décolorées, présentant un peu de subictère conjonctival et une température subfébrile à 37°5.

L'examen viscéral donne les résultats suivants : l'appareil digestif est normal. Au cœur on perçoit à la base un petit

souffle systolique anorganique. La tension artérielle est de 10,5/5,5. Aux poumons, il n'y a rien à signaler. Les réflexes sont normaux. On met cependant en évidence :

1° L'existence d'une *albuminurie* au taux de 0,30 ‰, avec quelques leucocytes altérés dans les urines ; 1 gr. 05 d'urée dans le sang (le 3 novembre 1936).

2° Un *gros foie* débordant les fausses côtes d'environ quatre travers de doigts et surtout une *grosse rate* débordant d'un travers de main le rebord costal, dure, facile à sentir au palper, indolore. *Pas de ganglions* perceptibles. Les deux amygdales sont un peu hypertrophiées et l'amygdale droite présente, notamment à sa surface, une petite tache ecchymotique.

3° Le 5 novembre 1936, un *examen hématologique* montrait (Dr Guichard) :

Globules rouges : 1.860.000.

Globules blancs : 30.000.

Polynucléaires neutrophiles : 19.

Polynucléaires éosinophiles : 3.

Monocytes : 50.

Lymphocytes : 28.

Un globule rouge nucléé pour 100 globules blancs.

4° Le 6 novembre 1936, un *splénogramme* (Dr Guichard) montre (comptés sur 300 éléments) :

Lymphocytes : 30,3.

Monocytes : 63,6, dont 1,3 F. de T., 51 monocytes, 11,3 monoblastes.

Polynucléaires neutrophiles : 3.

Polynucléaires éosinophiles : 1.

Myélocytes : 0,6.

Hémocytoblastes : 1,3.

5° Le 14 novembre 1936, un *myélogramme*, après ponction sternale, montre (MM. Croizat et Guichard) :

Myélocytes neutrophiles : 5,1.

Myélocytes éosinophiles : 1,1.

Myéloblastes : 1,47.

Palynucléaires neutrophiles : 4,4.

Polynucléaires éosinophiles : 0,3.

Monocytes : 21,6.

Monoblastes : 38,2.

Hémocytoblastes : 1,1.

Globules rouges nucléés : 26,4, dont 12,5 normoblastes et 13,9 proérythroblastes.

Devant une telle scène clinique et les résultats hématologiques précédents, le Dr Bouchut dicte la note suivante : « On est conduit au diagnostic d'état subleucémique à monocytes avec gros foie, grosse rate et anémie symptomatique. D'autre part l'albuminurie paraît bien symptomatique d'une néphrite azotémique qu'il faut rattacher à l'état subleucémique. »

Le 10 novembre 1936 : examen des yeux (Dr Bussy) : fond d'œil normal. Pas d'hémorragie rétinienne.

Le 15 novembre 1936 : le malade présente brusquement une abondante épistaxis qui nécessite un tamponnement.

Le 16 novembre 1936 (Dr Bouchut) : le malade, depuis l'entrée, accuse des douleurs qu'il localise dans les reins, au niveau de la colonne lombo-sacrée et qui deviennent de plus en plus importantes au point que les mouvements deviennent difficiles. On a l'impression qu'il s'agit de douleurs osseuses en relation avec la réaction médullaire.

Le 23 novembre : urines : 0,10 ‰ d'albumine, leucocytes altérés et cylindres granuleux ; 0,36 ‰ d'urée sanguine.

Le 24 novembre : le malade a présenté à deux reprises de nouvelles épistaxis. Le traitement radiothérapique semble avoir fait diminuer la splénomégalie. L'état général est meilleur. Il existe 1.550.000 globules rouges, 20.000 globules blancs.

Le 26 novembre : le malade part chez lui, emmené par sa famille.

Le 30 novembre : épistaxis abondante.

Le 4 décembre : somnolence avec délire, puis coma complet le 5 décembre avec agitation, pouls irrégulier, respiration de Cheyne-Stockes. Décès le 5 décembre 1936, sans autopsie.

OBSERVATION II
(MM. CHALIER et REVOL)

V. J., 40 ans, maçon.

18 novembre 1937 : Vient pour une stomatite hémorragique avec hypertrophie des gencives.

Antécédents personnels : Rien de bien particulier à signaler (grippe en 1918). N'a jamais quitté la France.

En août 1937, il donne 400 cc. de sang pour faire une transfusion à sa femme qui présente un placenta prævia.

Il se souvient de s'être coupé une fois ; le saignement fut fort, mais s'est arrêté facilement. Il lui est arrivé à plusieurs reprises de se donner des coups sans qu'il se produise d'ecchymoses.

Début de l'affection le 2 octobre 1937 : Deux jours auparavant, le 30 septembre, le malade pratique lui-même l'extraction d'une dent branlante. Le 2 octobre il est gêné pour manger la croûte de pain. Les jours suivants se développe une stomatite sanguinolente, avec tuméfaction des gencives supérieures et inférieures, en avant et en arrière des dents. L'haleine est fétide, mais bon état général, pas d'adénopathies notables. Pas d'autres hémorragies en ce moment, mais le malade se souvient avoir présenté une épistaxis au mois d'août. En même temps que ces phénomènes gingivaux, il ressent des douleurs diffuses accompagnées de démangeaisons. Pas de fièvre. Il consulte successivement deux médecins. Le deuxième pratique un examen du sang et trouve 4.400.000 globules rouges et 1.500 globules blancs seulement, constitués presque uniquement d'éléments agranuleux. Il fait le diagnostic d'agranulocytose et envoie le malade au Pr Chali-
lier.

A l'entrée, le 18 novembre 1937. Etat général relativement conservé, malgré un amaigrissement d'une dizaine de kilos, secondaire à la restriction alimentaire due à l'état de la bouche et non à la diminution de l'appétit.

La température qui était restée normale pendant 1 mois 1/2, s'est élevée depuis le 14 novembre à 38° ou 38°5.

Les gencives, au niveau des deux mâchoires, sont très épaissies, irrégulières, bosselées, arrivant à dépasser la face masticatrice des dents aussi bien en arrière qu'en avant ; en certains points existent même des bourrelets qui recouvrent partiellement les dents. Cet état existe sur toute l'étendue des deux mâchoires avec un épaississement en avant et en arrière des dents d'au moins 1/2 cm. chacun. Les gencives ne saignent qu'à la pression. L'odeur est assez fétide.

La gorge paraît à peu près indemne : les piliers postérieurs seulement rouges et un peu épais ; les amygdales ne sont pas volumineuses et ne présentent pas d'ulcérations. Plusieurs ganglions sont trouvés sous la mâchoire, mais peu douloureux et relativement peu volumineux. Une recherche minutieuse permet de trouver également quelques ganglions, mais très petits, derrière le sterno-cléïdo-mastoïdien, dans le creux sus-claviculaire, dans les aisselles surtout à droite, et aux plis inguinaux.

La rate est nettement perçue et déborde les côtes de deux bons travers de doigts.

Le foie est également perceptible à 1 ou 2 travers de doigts au-dessous du rebord costal.

Pétéchies retrouvées au bras droit en avant et en dedans, au creux de l'aisselle et à l'avant-bras, mais en quantité très modeste.

Radioscopie pulmonaire : pas de ganglions médiastinaux. Rien autre à signaler : réflexes normaux ; au cœur petit souffle systolique de la pointe, sans frémissement ni propagation. T. A. 13,5/7.

Examen du sang le 19 novembre 1937 :

4.805.000 G. R. ; 9.000 G. B. ; Poly neutro 4 ; lympho 27 ; monocytes légèrement granuleux 69.

Signe du lacet positif.

B. W. négative.

Kahn négative.

Meinecke négative.

Examen du sang et myélogramme (Dr REVOL), le 21 novembre 1937.

Sang :

Poly neutro	2,5 %
Myéloc. neutro	2,5 %
Métamy. neutro	0,5 %
Poly éosino	0,5 %
Poly baso	0,5 %
Lymphocytes	11,5 %
Lymphoblastes	0,5 %
Monobl. avec granul. et nucléoles.....	50,5 %
Monocytes avec granul. et sans nucléoles....	18 %
Grands lympho	9 %
Erythrobl. polychr. + gl. r. n.....	1 %
Hémohistioblastes	3 %

Oxydases :

Polyn. + myéloc. (oxyd. très ±).....	3
Lymphocytes (oxydase —)	8
Monocytes (oxydase —)	66
(oxyd. faiblement +).....	19
Hémohistioblastes (oxydase —)	4

Myélogramme :

	%
Métamyélo neutro	0,5
Poly neutro	0,75
Poly. éosino	0,5
Erythrobl. baso	1,
Erythrobl. polychr.	2,25
Erythrobl. orthochr.	3
Globules r. nucléés.....	1,25
Mégacaryocytes	0,25
Lymphoblastes	0,25
Lymphocytes	2,75
Monoblastes	11,5
Monocytes	69
Hémohistiobl. :	6,25
Plasmocytes	0,75

Nouvel examen du sang et myélogramme le 27 novembre 1937 (Dr REVOL).

Sang.

	%
Poly neutro	1,5
Lymphocytes	5,5
Monobl. : nucl. pas de granul....	5
Monobl. : nucl., granul.....	43
Monocytes : pas de nucl., granul..	43,5
Globules rouges nucléés.....	0,5
Hémohistioblastes	1

Myélogramme.

Poly neutro	0,25
Erythrobl. baso.	0,5
Erythrobl. polychr.	1,25
Erythrobl. orthochr.	0,5
Globules rouges nucléés.....	0,75
Lymphocytes	3,25
Monobl. avec nucl. gran.....	72,25
Monoc. avec gran. sans nucl....	16,5
Monoc. sans granul.....	1
Hémohistioblastes	3
(Cellules lymphoïdes)	(7,5)

Oxydases : réaction entièrement négative.

L'examen de la gorge pratiqué tous les deux jours depuis l'arrivée du malade n'a jamais montré autre chose qu'une rougeur diffuse.

On a essayé un abcès de fixation. La température s'est élevée à 40° dans les jours suivants en même temps qu'on notait de la rougeur, de la chaleur, de l'induration et de la douleur au niveau de l'infection, mais le tout avait disparu après quatre jours. Il n'y a jamais eu de fluctuation.

Le 29 novembre 1937.

Le nombre des globules blancs qui était au début de 1.500 passait successivement à 9.000 puis à 175.000.

La rate est légèrement augmentée par rapport à son volume à l'entrée, les ganglions sont plus perceptibles.

On décide de commencer un traitement radiothérapique.

Le 2 décembre 1937. Après deux séances de radiothérapie le nombre des globules blancs est de 155.000 .

L'état général est mauvais, le malade délirant à peu près continuellement.

A l'examen : Hémorragie sous-conjonctivale à droite.

Le cou et la partie inférieure des joues sont œdématisées. On sent de nombreux ganglions entourés d'une périadénite importante, les amygdales, surtout à droite, et la paroi postérieure du pharynx sont recouvertes d'un enduit grisâtre, épais, très important ;

les gencives sont moins épaissies, surtout à la mâchoire supérieure, la face masticatrice des dents réapparaît. Dans l'ensemble la stomatite a régressé.

La rate déborde de 4 travers de doigts, le foie est énorme, atteint la fosse iliaque droite en bas, la rate à gauche.

Les ganglions axillaires, épitrochléens, inguinaux sont augmentés de volume ; on sent de gros ganglions au-dessus de l'arcade crurale.

Examen du sang et myélogramme (Dr REVOL).

Sang

Poly neutro	1	%
Métamy. neutro.	1	
Erythr. polychr.	0,5	
Lymphocytes	5	
Monobl. avec granul.....	26	
Monocytes sans gran.....	0,5	
Monoc. avec gran.....	57	
Hémohistioblastes	9	

Myélogramme

Poly. neutro.	2 %
Erythr. polychr.	1
Erythr. orthochr.	0,5
Globules rouges nucl.....	0,5
Lymphocytes	4,5
Monobl. avec granul.....	60
Monobl. peu granul.....	4,5
Monocytes avec granul.....	24
Hémohistioblastes typ.	3
(Cellules lymphoïdes : 36 %).	

Oxydases : Réaction négative de tous les monocytes.

Le 3 décembre 1937 : 4.080.000 G. R. ; 172.000 G. B.

Le 4 décembre 1937 : 4.061.000 G. R. ; 156.000 G. B.

La rate et le foie ont un peu diminués de volume.

L'état de la gorge est inchangé, régression plus nette de la stomatite.

Apparition d'un gros ganglion dur sous-angulo-maxillaire. Le malade présente des taches purpuriques aux mollets, aux coudes, aux épaules et au niveau du trochanter à droite.

Le 5 décembre 1937 :

Le malade rentre chez lui.

Le malade est mort chez lui, quelques jours plus tard.

OBSERVATION III

(MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL)

L'enfant Jean Ch..., âgé de 17 ans est entré dans le service du Prof. Mouriquand le 1^{er} mars 1938, venant du service du Prof. Tavernier.

Pas d'antécédents particuliers, sauf le fait qu'il travaillait jusqu'alors dans une usine de verrerie où les cas d'intoxication légère par le CO sont assez fréquents.

Le début clinique remonte à 2 mois 1/2, époque à laquelle est apparue une légère douleur au niveau des hanches. Une dizaine de jours plus tard l'enfant a fait une angine rouge

s'accompagnant de fièvre et surtout d'une recrudescence des douleurs osseuses de la région lombaire, qui le font hospitaliser à Rive-de-Gier, puis à l'Hôpital E.-Herriot dans le service du Prof. Tavernier.

Une radiographie de la colonne vertébrale montre quelques décalcifications au niveau de la région lombaire et l'on porte le diagnostic de spondylite infectieuse.

Cependant la température subfébrile, l'amaigrissement rapide et la présence d'une hypertrophie splénique font penser à une origine médicale de ces douleurs et l'enfant est transféré dans le service de M. Mouriquand.

A l'entrée, ce qui frappe c'est l'atteinte profonde de l'état général : sujet très amaigri, pâle, les muqueuses décolorées, la température oscillant entre 37°5 et 38° ; couché sur le côté gauche il ne peut se retourner à cause des douleurs vives qu'il ressent lorsqu'il s'appuie sur sa colonne vertébrale ou sur sa hanche droite.

L'examen physique montre une hypertrophie splénique modérée (déborde de 3 travers de doigts le rebord costal), une hypertrophie hépatique un peu plus marquée (4 travers de doigts).

Les ganglions inguinaux, axillaires et cervicaux sont légèrement hypertrophiés, indolores, durs, roulant sous le doigt.

Le reste de l'examen est négatif ; en particulier l'exploration du squelette au niveau des points douloureux ne montre rien d'objectif. Signalons encore une diarrhée persistante sans caractère particulier.

L'examen de sang, fait à la Pharmacie, le 2 mars 1938, nous donne les renseignements suivants :

Numération globulaire : G. R. : 2.276.000.

G. B. : 25.000.

Formule leucocytaire : Grands mono.....	73 %
Moyens mono	23 %
Lymphocytes	2 %
Polynucl. neutroph. .	2 %
	100 %

Signe du lacet positif.

Temps de saignement : 4 minutes. Temps de coagulation : 2 minutes.

En somme anémie grave avec leucocytose, monocytose et diminution des granulocytes.

Le 5 mars la température monte à 39° et le malade se plaint de souffrir de la gorge. L'examen montre une gorge absolument normale, mais on constate l'apparition brutale en une nuit de deux très volumineux ganglions sous-angulo-maxillaires, légèrement douloureux à la pression.

Le 7 mars nouvelle poussée ganglionnaire à droite, s'accompagnant de périadénite et de trismus, rappelant presque la déformation de l'angine de Ludwig. La palpation est très douloureuse. La température oscille toujours entre 39° et 40° et le malade se plaint d'une douleur violente en point de côté thoracique inférieur gauche, puis d'une douleur à l'épaule gauche ; mais l'examen objectif reste toujours négatif.

Le 9 mars l'enfant présente 2 épistaxis, d'ailleurs discrètes et une poussée purpurique apparue spontanément au niveau de la crête iliaque droite.

Formule sanguine le 7 mars (D^r Revol) :

Monocytes	68,5	89
Monoblastes	11,5	
Lymphocytes	19	
Polynucl. neutro.	0,5	
Plasmocytes	0,5	
	100,0	

Myélogramme le 7 mars :

Monocytes	2,5	87,5
Monoblastes	85	
Lymphocytes	9,5	
myélocytes neutro	0,5	
erythrobl. baso.	0,5	
erythrobl. polychrom.	1	
glob. rouges nucléés.	1	
	100,0	

Le 10 mars nouvel examèn.

Formule sanguine :

monocytes	51	81
monoblastes	30	
lymphocytes	17	
polyn. neutro.	1	
métamyélo-neutro.	1	
	100	

Adénogramme :

monocytes	19
monoblastes	57,5
lymphocytes	21
polyn. neutro.	0,5
cell. du reticulum.	2
	100,0

Toutes ces formules sont caractéristiques de la leucémie aiguë à monocytes. Signalons qu'au moins le premier jour il existait relativement peu de monoblastes dans le sang, alors que ceux-ci étaient très abondants dans la moëlle, ce qui indiquait un certain degré de cryptoleucémie.

Depuis le 5 mars, la température oscille entre 38 et 39,5, l'état général va déclinant rapidement.

On tente un traitement prudent par la radiothérapie locale (Dr Contamin). Trois séances sont faites, les unes cervicales, les autres axillaires du 17 au 21 mars.

Elles sont suspendues lorsqu'on apprend que la numération globulaire pratiquée le 17 mars montre une brusque leucopénie :

G. R.	2.542.000
Gl. B.	2.000

Cette leucopénie ne peut pas d'ailleurs être attribuée au traitement radiothérapique puisque la prise de sang a été faite le jour de la première séance.

Le 21 mars, après les trois séances, la numération donne les chiffres suivants :

G. R.	1.023.000
Gl. B.	1.000

Le 22 mars, *formule leucocytaire* (Dr Revol) :

Polyn. neutro.	20 %
Myélocytes	8 %
Lymphocytes	56 %
Monocytes	6 %
Gl. R. nucléés	4 %
Plasmocytes	6 %
	100 %

A noter que les éléments sont assez altérés et que beaucoup de cellules étiquetées lymphocytes sont peut-être des monocytes.

Le 23 mars, le malade meurt au milieu de signes d'anémie intense : dyspnée sine matéria, somnolence, soif vive, pouls à 150. Une demi-heure après le décès, on fait une ponction de la rate.

Le splénogramme (D^r Revol) est le suivant :

Monocytes	45	%
Monoblastes	4,5	%
Lymphocytes	40	%
Lymphoblastes	2	%
Polynucl. neutro	0,5	%
Métamyélo neutro	1	%
Hématies nucléées	0,5	%
Hémocytoblastes	0,5	%
Plasmocytes	5	%
Cellules endothéliales	1	%
	100	%

La distinction entre les lymphocytes et les monocytes est en réalité difficile, car ces derniers sont de petite taille. D'autre part, il existe de nombreuses cellules d'aspect lymphoïde qui semblent devoir être considérées comme des éléments du reticulum.

L'AUTOPSIE nous a montré au niveau du thorax un léger épanchement pleural sérofibrineux à droite et des ganglions hilaires modérément hypertrophiés. A la coupe des poumons, pas de signe de tuberculose évolutive.

Le foie pèse 2 kg. 270. A la coupe, aspect de foie généralement gras.

La rate pèse 500 grammes. A la coupe points lymphatiques visibles sans hypertrophie manifeste.

Les reins sont énormes et pâles. Ils pèsent chacun 200 gr. A la coupe, parenchyme blanc, décoloré. La décortication est facile.

Le pancréas est hypertrophié ; il pèse 140 gr. Il est assez dur à la palpation.

L'examen histopathologique des fragments prélevés a fait par le D^r Guichard.

Le rein ne présente pas d'altération de néphrite ; il contient quelques exsudats d'éléments mononucléés, soit autour des glomérules, soit entre les tubes.

Le *pancréas* est d'aspect normal.

Le *foie* présente une infiltration nodulaire d'éléments mononucléés, contenus soit dans les espaces portés, soit en plein nodule ; dans l'intervalle de ces nodules leucocytaires il existe une certaine réaction diffuse de tuméfaction et d'hyperplasie des cellules de Kupfer.

La *surrénale* est normale.

Le *ganglion* présente un état d'homogénéisation de son parenchyme avec disposition des centres clairs. Dans la substance médullaire, les voies caverneuses présentent un aspect d'hyperplasie et de tuméfaction des réticulo-endothéliums.

Le *poumon* est normal.

La *rate* présente une même infiltration diffuse des éléments mononucléés.

Les éléments mononucléés ainsi répandus dans tous les organes semblent bien correspondre aux éléments leucémiques du sang circulant.

OBSERVATION IV

(Du à l'obligeance de M. le Professeur NOËL et de M. le Professeur Agrégé P. RAVAUT, Médecin des Hôpitaux)

Mme A..., 63 ans.

Vient le 20 janvier 1932, consulter le Dr Ravaut, parce que depuis un mois, à la suite de « grippe », elle a constaté l'apparition de ganglions cervicaux qui se sont mis à grossir en même temps qu'elle maigrissait, qu'elle présentait de l'asthénie et de l'anorexie.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents.

A l'examen, on constate des ganglions cervicaux bilatéraux, surtout marqués à gauche, en arrière, vers la nuque, mais nets des deux côtés jusque dans le creux sus-claviculaire. On trouve un ganglion axillaire gauche, rien dans l'aisselle droite.

Le foie n'est pas perçu.

La rate est perçue à la palpation sous les fausses côtes.

On constate une hypertension artérielle à 23/12 sans signes cardiaques, ni rénaux ; ni sucre, ni albumine dans les urines.

La radioscopie du thorax est négative.

On pense, devant un tel tableau, à une leucémie lymphoïde ou à une maladie de Hodgkin.

Examen du sang le 22 janvier 1932 (Prof Noël) : 5.080.000 Gl. R. Hgl. à 100 %. V. G. : 1. 71.000 G. B. Poly neutro : 9, Eosino : 0,5 Lympho et moyen mono : 24,5. Grands mono et monoblastes : 46 %. Temps de coagulation : 1 minute. Temps de saignement : 3 minutes.

La malade est de plus porteuse de lipômes multiples aux deux bras. On conseille le traitement radiothérapique.

Le 23 février 1932. La malade a reçu 12 séances de radiothérapie : soit 4 sur chaque groupe ganglionnaire atteint. Dose totale de 6 H. après filtration.

Au début du traitement, il y a hypertrophie des ganglions existants et apparition de nouveaux ganglions. A l'heure actuelle, les ganglions cervicaux sont en bonne voie de rétrocession. Mais il en apparaît d'autres dans la région axillaire et même inguinale. Le résultat local n'est pour l'instant pas satisfaisant.

Au point de vue de l'état général, se sent faible, sans appétit. Pas d'amaigrissement notable, pas de température. Mais elle accuse de l'insomnie.

La grosse rate est toujours perçue, de même que le foie. Les amygdales sont hypertrophiées.

La peau est normale. Il n'y a pas de prurit.

La T. A. est à 21/10. Rien au cœur ni aux poumons.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Le 4 mars 1932, *Examen du sang* (Prof. Noël) : 5.100.000 G. R. Hgl. 80 %. V. G. à 0,80. 57.800 G. B. Poly neutro, 23, Eosino, 3, Baso, 9, Lympho et lympholeucocytes, 20, Grands mono, 48, Métamyélo, 2.

Temps de coagulation, 4 minutes. Temps de saignement, 4 minutes.

On conseille un traitement au mésothorium.

Le 7 mars 1932. La malade va bien, dort bien, mange bien. Les ganglions cervicaux sont moins gros.

La malade reçoit en avril une série de 15 séances de radiothérapie.

Le 25 mai 1932. Examen du sang : 57.000 G. B. Poly-neutro, 10. Eosino, 0,5. Lympho, 34,5. Grands mono, 17,5. Métamyelo, 1. Monoblastes, 36,5.

La malade reçoit en juillet une série de 14 séances de radiothérapie.

Le 22 juillet 1932. Examen du sang : 4.900.000 G. R. Hgl. 80 %. V. G. à 0,80. 21.400 G. B. Poly-neutro, 36,5. Eosino, 1,5. Lympho et lympholeucocytes, 5. Grands mono, 5,5. Métamyélo, 4,5. Monoblastes, 68,5.

Le temps de coagulation et le temps de saignement sont normaux.

La rate est à peine perçue. Les ganglions ont presque disparu. T. A. à 19/10.

Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le 8 décembre 1932. La malade a reçu une quatrième série de 15 séances de radiothérapie en novembre qui produisent toujours les mêmes phénomènes : augmentation d'abord, puis diminution des ganglions.

Actuellement, presque pas de ganglions cervicaux. Il existe un ou deux ganglions axillaires, un ganglion inguinal gauche. T. A. 185/90.

ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le 7 décembre 1932. Examen du sang : 4.850.000 G. R. 80 % Hgl. V. G. à 0,82, 18.630 G. B. 44 poly-neutro, 7 eosino, 14 lympho et lympholeuco, 23 grands mono, 12 formes de transition.

Le 20 février 1936. 5.120.000 G. R. 13.450 G. B. 20 neutro, 3,5 éosino, 1,5 baso, 2,5 lympho et lympholeuco, 12 grands mono, 4,5 hémocytoblastes, 1 myéloblaste, 55 monoblastes.

Le 20 novembre 1936. La malade a été perdue de vue de 1932 à 1936. Elle se faisait faire régulièrement des examens de sang et des séances de R. X. sur les ganglions (204 séances). L'état général s'est toujours maintenu excellent.

Le 16 novembre 1935. Examen du sang : 2.400.000 G. R., 70.000 G. B., 17 poly-neutro, 11 éosino, 12 lympho et moyens mono, 22 grands mono, 1 hémocytoblaste, 3 myélocytes, 41 monoblastes, 3 hémohistioblastes.

Cette anémie est un peu inattendue vu le bon état général apparent et le peu de pâleur.

T. A. 18,5/9. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Pas de ganglions. Rate perçue à bout de doigt.

Le 25 novembre 1936 : 4.483.000 G. R., 37.200 G. B., 85 % Hgl, 18,7 poly-neutro, 5,3 éosino, 0,9 baso, 3 grands mono, 6,4 moyens mono, 20 lympho, 1,5 hémocytoblaste, 30,1 lymphoblastes, 12,5 myéloblastes, 1,4 myélocytes et paramyélocytes.

QUATRIEME PARTIE

Etude clinique et hématologique

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CLINIQUE

Etologie.

La leucémie à monocytes serait une affection relativement rare, si l'on en juge par le nombre des cas publiés ; cependant il est encore difficile de se rendre compte d'une manière exacte de sa réelle fréquence car beaucoup de cas sont très probablement encore étiquetés leucémie myéloïde ou lymphoïde et beaucoup d'autres sont certainement classés comme des maladies infectieuses de nature indéterminée. Des renseignements fournis par les observations publiées dans les divers pays, il ne semble pas y avoir dans la leucémie à monocytes une prédisposition quelconque pour la race et le pays.

Le sexe masculin est nettement plus atteint ; sur 43 observations en effet, dans 37 cas le sujet était un homme et seulement dans 6 cas une femme.

Quant à la question de l'âge des malades, il nous semble utile de reproduire ici le tableau suivant que nous avons pu établir d'après 43 observations compulsées :

AGE	NOMBRE DE CAS
2 à 10 ans.....	3
11 à 20 ans.....	7
21 à 30 ans.....	8
31 à 40 ans.....	8
41 à 50 ans.....	6
51 à 60 ans.....	4
Plus de 60 ans.....	7

D'après ce tableau, *il semble que l'affection soit plus fréquente entre 20 à 50 ans.*

Il ne semble pas non plus que les saisons aient une influence particulière et on peut observer des cas à toutes les périodes de l'année.

La leucémie à monocytes se développe souvent chez des individus à antécédents peu chargés, on la rencontre même d'habitude chez des sujets vigoureux et présentant l'apparence d'une bonne santé habituelle. Mais cependant, les cas ne sont pas rares où elle survient peu après une affection aiguë et surtout une affection buccale et bucco-pharyngée. En outre, dans une de nos observations (L. BOUCHUT et A. GUICHARD), la leucémie monocyttaire survint après une éruption tégumentaire qui présentait tous les caractères d'une rougeole ordinaire. Le cas mérite d'être cité, sans qu'aucune interprétation valable puisse en être donnée.

Symptomatologie.

Nous allons étudier successivement les modes de début de la maladie et les diverses manifestation qui confèrent à la leucémie monocyttaire son autonomie clinique.

Les modes de début.

Le début de la leucémie aiguë à monocytes est très va-

riable, souvent insidieux et il s'écoule plusieurs jours ou semaines avant que le malade frappé par l'accentuation d'un trouble qu'il avait cru passager vient consulter.

D'après 40 observations compulsées, nous avons pu constater les faits suivants :

Le plus souvent (19 cas sur 40) la maladie débute par un état fébrile soit associé à une angine (11 cas), soit isolé 8 cas.

Dans d'autres cas (12 fois) le début est marqué par une asthénie progressive avec pâleur prononcée de la peau et des muqueuses et amaigrissement progressif.

Dans quelques cas plus rares, le début se fait par une stomatite ou gingivite (4 cas), ou encore par des troubles digestifs vagues (2 cas), ou encore des douleurs osseuses et articulaires (2 cas).

De même que le mode de début, l'aspect clinique de la leucémie aiguë à monocytes est extrêmement varié. Mais dans la multitude des signes qui s'associent pour créer ses aspects cliniques, il en existe un certain nombre qui par leur fréquence d'une part, leur intensité et leurs caractères particuliers d'autre part, permettent de poser le diagnostic clinique de « leucémie ».

Nous allons donc étudier successivement :

- A. Les signes bucco-pharyngés ;
- B. Le syndrome hémorragique ;
- C. Les symptômes généraux ;
- D. L'atteinte des organes hématopoïétiques ;
- E. L'atteinte des autres organes.

*
**

A. Les signes bucco-pharyngés.

Ces signes possèdent une grande importance du fait de leur fréquence, de la précocité de leur apparition et de leur apparente gravité.

On constate la fréquence des angines et des stomatites (33 fois sur 42 observations), souvent associées d'ailleurs et que caractériserait une double tendance hémorragique et nécrotique assez spéciale. De ce fait, la leucémie à monocytes s'éloigne plutôt du tableau clinique habituel des leucémies chroniques, se rapprochant au contraire de la leucémie aiguë à hémocytoblastes.

*
**

Nous avons constaté la présence d'une *angine* dans 16 cas sur 42 observations, dont 7 fois associée à une stomatite. Son aspect peut être extrêmement variable. Le plus souvent (8 fois sur 16 cas), la gorge est simplement rouge, il s'agit d'une *angine érythémateuse*.

Dans d'autres cas (4 fois) on a affaire à une *angine ulcéreuse ou ulcéro-nécrotique*. Dans ces cas toute la gorge est envahie, couverte d'ulcérations qui s'étendent vers le voile du palais, vers la luette, vers le pharynx. Dans des cas plus rares encore, l'angine présente l'aspect d'une *angine pseudophlegmoneuse* avec rougeur et tuméfaction prononcée des amygdales ou encore l'*aspect pseudomembraneux*, les amygdales étant couvertes d'un exsudat sale, grisâtre, des débris sphacéliques, véritables lambeaux simulant des fausses membranes à tendance rapidement extensive.

Enfin, exceptionnellement nous avons vu signalée une *angine à allure gangréneuse*.

*
**

L'atteinte de la muqueuse buccale réalisant de véritables *stomatites* apparaît aussi fréquente (19 cas sur 42 observations). Allant de la tuméfaction simple des gencives qui sont rouges et saignent dès le moindre contact, aux gencives fongueuses, couvertes d'ulcérations nécrotiques et de plaques sphacéliques qui s'étendent en surface et en profondeur sur la joue ou le voile du palais, elle réalisent parfois un véritable tableau pseudo-scorbutique. On pourrait discuter ici le rôle des infections surajoutées, fusospirillaires en particulier. P. E. WEIL notamment a publié une observation de leucémie aiguë hémocytoblastique avec aspect pseudodiphthérique de la gorge et présence de fusospirilles. Un traitement local aux arsénicaux fit disparaître les signes bucco-pharyngés. Le même auteur estime que le rôle de ces infections fuso-spirillaires est plus important qu'on ne pense. Ces lésions entraînent des troubles fonctionnels parfois graves. La mastication et surtout la déglutition deviennent difficiles. Il y a de la gêne respiratoire, parfois du trismus, l'haleine est fétide.

Enfin, de façon constante, ces lésions s'accompagnent d'adénopathies sous-maxillaires et sous-angulo-maxillaires qui ne suppurent pas.

L'importance des manifestations buccales de la leucémie à monocytes semble pouvoir expliquer, dans une certaine mesure, la fréquence et la prépondérance de la loca-

lisation cervicale et sous-angulo-maxillaire des adénopathies au cours de cette affection.

Dans l'observation de MM. BOUCHUT et GUICHARD, les deux amygdales étaient un peu hypertrophiées. Dans celle de MM. CHALIER et REVOL on notait la présence d'une tuméfaction gingivale vraiment considérable et dont il ne semble pas exister de cas comparables dans la littérature, la gorge paraissant à peu près indemne. Dans le cas de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL existait une angine avec grosse hypertrophie amygdalienne, fétidité de l'haleine et trismus.

Ce tableau bucco-pharyngé est donc très spécial à la leucémie aiguë à monocytes, soit par son aspect pseudodiphthérique, soit par son allure pseudoscorbutique, et rappelle celui que l'on décrit classiquement au cours de la leucémie aiguë habituelle ou leucémie hémocytoblastique. Souvent ces lésions revêtent un aspect sanguinolent, en rapport avec le syndrome hémorragique de la maladie.

B. Le syndrome hémorragique.

La fréquence des hémorragies imprime de son côté, au tableau de la leucémie à monocytes un cachet particulier. Nous les avons trouvées dans 29 observations sur 40. On les observe au niveau de toutes les muqueuses, de la peau et des parenchymes viscéraux. Elles sont précoces ou tardives, souvent multiples, conduisant rapidement le malade à un état d'anémie grave.

Par ordre de fréquence on observe :

1) *Les hémorragie sous-cutanées* (12 fois sur 29 cas) présentent toutes les variétés, depuis les ecchymoses et hématomes qui suivent les traumatismes les plus légers,

jusqu'aux purpuras qui, parfois réduits à des pétéchies, peuvent s'étendre en plaques volumineuses, irrégulières, pouvant confluer pour couvrir toute une région du corps.

2) *Les hémorragies buccales* (8 fois) peuvent revêtir tous les degrés depuis les petits saignements des gencives jusqu'aux stomatorragies véritables et jusqu'aux hémorragie plus abondantes encore qui surviennent à la suite d'une ulcération amygdalienne ou de l'avulsion d'une dent cariée.

3) *L'épistaxis* se retrouve assez souvent (7 cas). Elle est profuse, intéressant les deux narines, rebelle et difficile à arrêter.

4) Plus rares sont les hémorragies des autres organes. Ont été signalées des *hémorragies intestinales* (GRENET et LEVENT), *conjonctivales* (MARCHAL), *réiniennes* (CLOUGH), *cérébrales* (DOAN), des *hématuries* (EWALD) et des *hémoptysies* (DOAN).

5° Enfin sont à mentionner *les hémorragies des séreuses*, surtout celles du péritoine qui sont extrêmement rares et presque toujours mortelles.

Ces diverses hémorragies témoignent d'altérations profondes vasculo-sanguines que mettent en évidence les épreuves classiques suivantes :

Les temps de saignement et de coagulation que nous avons trouvé signalés dans 5 observation sur 30, étaient dans ces cas tous les deux nettement prolongés ;

Le signe du lacet est positif.

Dans l'observation de MM. BOUCHUT et GUICHARD nous notons la présence d'une épistaxis abondante et répétée ; dans celle de MM. CHALIER et REVOL l'existence d'une épis-

taxis et d'une stomatorragie relativement discrètes. Dans le cas de MM. MOURICAND, WENGER et REVOL on note des épistaxis et des gingivorragies assez importantes.

C. Les signes généraux.

Les signes généraux sont toujours au premier plan de la scène clinique ; l'anémie, une fièvre élevée viennent le plus souvent s'y ajouter.

ETAT GENERAL. — Si, dans certaines observations (ASSELSTINE, FONTANA, CASTELLANO), l'état général est précocement atteint, nous devons souligner la fréquence des cas où il peut demeurer relativement satisfaisant dans la période de début, permettant aux malades de vaquer à leurs occupations. Mais plus ou moins précocement l'affection traduit son caractère de gravité extrême par une série de signes dont les plus habituels sont une asthénie très accusée, la perte de l'appétit, l'amaigrissement progressif et des troubles digestifs importants.

ANEMIE. — Par suite des pertes de sang très variables dans certains cas et quelquefois en dehors de toute hémorragie, s'installe un tableau d'anémie grave : le faciès est blanchâtre, les muqueuses décolorées.

La déglobulisation peut être extrêmement variable. Nous étudierons plus loin les taux extrêmes auxquels elle peut atteindre.

Les malades peuvent se plaindre de céphalées, de bourdonnements d'oreilles et de vertiges ; ils peuvent même arriver à un état de torpeur, de somnolence, mais qui n'est pas du tuphos, leur intelligence étant parfaitement conservée.

FIEVRE. — L'état fébrile, presque constant, est un trait distinctif des leucémies aiguës à monocytes.

Très souvent il existe de légères élévations thermiques vespérales. On observe en plus, de véritables poussées aiguës fébriles qui apparaissent sans raison appréciable, soit après une longue période apyrétique, soit dans les dernières phases de la maladie. Elles sont toujours sérieuses, en général sujettes à rechutes et souvent emportent le malade. Elles succèdent parfois les unes aux autres à intervalles rapprochés, selon un type subinçant, pseudopalustre ou mieux ondulant, elles s'enchevêtrent parfois jusqu'à reproduire un ensemble clinique à allure septicémique.

Un véritable syndrome thermique se dégage ainsi ; il paraît de nature leucémique et ne répond que rarement à des infections surajoutées. Celles-ci peuvent survenir cependant aux derniers stades de la maladie.

Le pouls accompagne la température et son accélération est constante.

La tension artérielle est abaissée parfois à des chiffres importants : *Mx* à 9-8 et *Mn* à 5-4 au *Vaquez*.

D. L'atteinte des organes hématopoïétiques.

La rate, les ganglions et le foie surtout, la moelle osseuse accessoirement participent au processus morbide clinique.

RATE. — *La splénomégalie est sans conteste, le maître-symptôme de la maladie, car elle est quasi constante.*

Sur 42 observations que nous avons rassemblées nous

l'avons trouvée 37 fois. dans 5 cas elle était absente à l'examen clinique.

Ses dimensions sont variables ; tantôt la rate est seulement percevable ou modérément hypertrophiée, débordant de deux à trois travers de doigts le rebord costal ; tantôt il s'agit de splénomégalie énorme remplissant la fosse iliaque gauche et descendant jusqu'au pubis.

D'après 33 observations dans lesquelles nous avons pu relever des indications précises sur le volume de l'organe nous avons pu établir le tableau suivant :

rate normale	2 fois
rate légèrement hypertrophiée débordant de 1 à 2 travers de doigts le rebord costal....	18 fois
rate moyennement hypertrophiée débordant de 3 à 4 travers de doigts le rebord costal..	6 fois
rate monstrueuse descendant jusqu'à la crête iliaque ou même jusqu'à l'arcade crurale	7 fois

A la palpation, sa surface paraît lisse et régulière. En général elle est indolore et mobile, mais elle peut devenir douloureuse et se fixer du fait d'un certain degré de péricapnité.

Elle ne s'accompagne ni de circulation collatérale de la paroi abdominale ni d'ascite.

Dans le cas de MM. BOUCHUT et GUICHARD la rate débordait d'un travers de main le rebord costal, dans celui de MM. CHALIER et REVOL de deux bons travers de doigts, enfin chez le malade de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL elle était considérablement hypertrophiée.

Il est donc relativement rare, au cours des leucémies aiguës à monocytes, d'observer ces énormes splénoméga-

lies qui sont le fait des leucémies myéloïdes. Le volume de la rate est presque toujours modéré, rappelant celui des leucémies aiguës ordinaires et des leucémies lymphoïdes.

A côté de l'hypertrophie de la rate, la participation du système lymphatique est à retenir.

LES GANGLIONS.

Les adénopathies sont bien plus inconstantes que la splénomégalie. Sur 36 observations nous les avons retrouvées 26 fois ; 8 fois elles étaient absentes.

Toutes les chaînes ganglionnaires peuvent être atteintes, mais d'une façon assez irrégulière. Les ganglions sous-maxillaires, et plus particulièrement leur groupe angulo-maxillaire, les ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux sont envahis de préférence. Plus rarement, on observe des ganglions occipitaux et épitrochléens.

D'après 22 observations dans lesquelles nous avons pu relever des indications précises sur le siège de ces adénopathies nous avons pu établir un tableau suivant :

Adénopathies strictement localisées à la région cervicale
6 cas dont 5 coïncidant avec des phénomènes bucco-pharyngés.

Adénopathies localisées à la région cervicale et à la région inguinale : 11 cas.

Adénopathies généralisées : 5 cas.

Leur volume est variable et de façon habituelle ce sont de petites adénopathies, constituées par des ganglions ayant la grosseur d'un haricot, d'une amande et pouvant aller jusqu'à celle d'un œuf de pigeon.

Ils sont généralement durs, libres, le plus souvent indolores et ne s'accompagnant que rarement de périadénite.

Enfin ils n'ont pas tendance à la suppuration et rétro-cèdent sous l'influence des rayons X.

Les adénopathies profondes ont été signalées plus rarement. En général, elles restent latentes, leur volume n'étant jamais considérable et leur existence n'est décelée que par l'examen radiologique ou nécropsique.

Ce sont des adénopathies trachéo-bronchiques (MARCHAL) ou mésentériques (UGRIUMOW et SEGA) ou médiastinales (GRENET et LEVENT).

Dans le cas de MM. BOUCHUT et GUICHARD il n'y avait pas de ganglions perceptibles, dans celui de MM. CHALIER et REVOL plusieurs ganglions ont été trouvés sous la mâchoire, également quelques ganglions très petits derrière le sterno-cléïdo-mastoïdien, dans le creux sus-claviéculaire, dans les aisselles et aux plis inguinaux ; le malade de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL présentait des adénopathies cervicales très volumineuses.

LE FOIE. — L'hypertrophie du foie est assez fréquente. Nous l'avons vu signalée 28 fois sur 40 observations et nous avons pu établir le tableau suivant :

petite hypertrophie	14 cas
hypertrophie moyenne	6 cas
gros foie	2 cas

A la palpation, la surface de l'organe est lisse et régulière, sa consistance plus ou moins dure. Dans aucune observation n'est signalée la circulation collatérale.

L'ascite est rare, n'apparaissant qu'à un stade très tardif de l'évolution.

Dans l'observation de MM. BOUCHUT et GUICHARD on note la présence d'un gros foie débordant les fausses côtes d'en-

viron 4 travers de doigts ; dans celle de MM. CHALIER et REVOL le foie est également perceptible à un ou deux travers de doigts au-dessous du rebord costal ; dans celle de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL il débordait les fausses côtes de 4 travers de doigts.

LA MOELLE OSSEUSE. — Anatomiquement la moëlle osseuse participe toujours au processus morbide, mais cliniquement son atteinte est loin d'être toujours décelable en l'absence du myélogramme. *Les douleurs osseuses* sont en effet très inconstantes, fait général d'ailleurs, au cours de toute leucémie où l'atteinte médullaire est cependant constante. Nous les avons retrouvées 4 fois sur 33 observations de leucémies à monocytes ; elles étaient d'une relative intensité dans le cas de MM. BOUCHUT et GUICHARD. Dans l'observation de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL, l'intensité des phénomènes douloureux et les altérations radiologiques de la colonne lombaire avaient fait porter de prime abord le diagnostic d'épiphysite vertébrale.

En somme, une hyperplasie modérée du foie, de la rate et des ganglions est le fait habituel des leucémies à monocytes. Il n'y a rien là de bien particulier, ces symptômes se rencontrant dans toutes les variétés de leucémies, à l'opposé des autres signes viscéraux très inconstants.

E. L'atteinte des autres organes.

Apparaît beaucoup moins importante. Tous les organes cependant peuvent être touchés.

APPAREIL RESPIRATOIRE. — Le symptôme le plus fréquent et le plus frappant est représenté par la dyspnée,

parfois en rapport avec les adénopathies trachéo-bronchiques (MARCHAL). Souvent précoce, elle peut être très intense. Parfois à l'auscultation on entend des râles de congestion des bases ou des signes d'épanchements qui souvent sont hémorragiques.

Enfin, ce terrain sans résistance est une proie facile pour diverses infections intercurrentes, souvent mortelles.

La pleurésie est signalée dans un cas de MARCHAL.

La tuberculose pulmonaire, dans une observation de WEISSENBACH et un abcès gangréneux du poumon a été relaté par MARCHAL.

APPAREIL CIRCULATOIRE. — Les signes sont ceux des grandes anémies ; les souffles organiques de la région apexienne et les palpitations sont fréquents ; la tachycardie est de règle.

Quelquefois il y a des signes de fatigue du myocarde.

APPAREIL DIGESTIF. — Souvent ce n'est qu'à une phase déjà avancée de la maladie que le sujet prend l'aspect d'un cachectique avec anorexie, amaigrissement, douleurs abdominales avec diarrhée fétide de selles glaireuses parfois plus ou moins sanglantes (ORR, INVERNIZI).

L'hémorragie intestinale a été signalée par GRENET et LEVENT.

APPAREIL URINAIRE. — Au contraire des lésions viscérales précédentes, l'atteinte de l'appareil urinaire sous forme de néphrite est assez fréquente, puisque nous l'avons retrouvée dix fois sur dix-neuf observations compulsées.

Le cas de MM. BOUCHUT et GUICHARD notamment évolue avec un tableau de néphrite chronique azotémique caractérisé.

LE SYSTÈME NERVEUX. — Les troubles nerveux sont minimes. Les réflexes sont normaux à moins de complications surajoutées telles que hémorragie cérébrale par exemple (DOAN). L'intelligence est conservée et c'est seulement à la période préagonique que ces malades délirent, ont des hallucinations et présentent de la confusion mentale.

L'ŒIL. — Les troubles sont en rapport avec la rétinite leucémique ou avec les hémorragies oculaires : rétiniennes (CLOUGH) ou *péripapillaires* (RECHAD-SCHILLING).

APPAREIL GÉNITAL. — On a signalé chez la femme la possibilité de troubles menstruels et de métrorragies (DOAN) et chez l'homme de l'impuissance dans quelques cas.

SIGNES CUTANÉS. — Les manifestations cutanées sont rares au cours de la leucémie à monocytes. Nous n'avons relevé que 4 fois l'existence de prurit, d'ailleurs peu tenace et qui, dans deux cas, a été calmé sous l'influence de la radiothérapie.

Quant aux *leucémides cutanées* ou *monocyto-dermies*, elles ont été signalées dans 3 cas sur 42 observations :

HOFF cite, en effet, un cas avec nodules du type érythème noueux sur tout le corps.

Nous relevons ensuite dans le cas de WEISSENBACH des élevures cutanées urticariennes et purpuriques sans prurit, accompagnées d'œdème aigu circonscrit et d'ecchymoses assez étendues ; phénomène évoluant par poussées et s'accompagnant de douleurs vagues musculaires et articulaires.

Enfin, LABBÉ et BÔULIN rapportent un cas de leucémie à

monocytes avec placards erythématosquameux très prurigineux.

Reste le cas de MM. BOUCHUT et GUICHARD dans lequel, à la suite d'une éruption possédant tous les caractères extérieurs d'une rougeole — bien que le malade ait présenté une rougeole typique dans l'enfance — se déclanche le processus leucémique.

Ces observations de leucémies à monocytes avec éruptions tégumentaires du type des monocytodermies sont à rapprocher de ces cas très curieux d'affections cutanées polymorphes qui peuvent s'accompagner de monocytose sanguine importante, parfois du type leucémique et qui ont permis à certains auteurs de parler de formes cutanées de leucémies monocytaires. On trouvera d'intéressants exemples de ces formes rapportés à la Réunion Dermatologique de Strasbourg de juillet 1937.

*
**

Ainsi se présente habituellement le tableau de la leucémie aiguë à monocytes et nous voyons déjà que le *groupe ment symptomatique* lui confère une certaine autonomie. Frappant les sujets surtout à l'âge moyen de la vie, entre 20 et 50 ans, débutant le plus souvent par une faiblesse généralisée, par une angine d'allure banale ou par un état fébrile, la leucémie aiguë à monocytes se caractérise avant tout par quatre symptômes cardinaux :

La rate y est constante mais moyennement hypertrophiée (4 travers de doigts), les adénomégalias sont peu développées.

L'anémie est le fait frappant ; elle est précoce et non tardive comme dans les leucémies chroniques.

Les signes bucco-pharyngés possèdent une grande importance du fait de leur fréquence, de la précocité de leur apparition et de leur apparente gravité.

Les phénomènes hémorragiques, par leur précocité, leur intensité et surtout leur gravité donnent au tableau clinique son cachet particulier.

Ces quatre ordres de symptômes vont avec un état fébrile constant. Ces symptômes ne sont en réalité pas absolument caractéristiques de la leucémie aiguë à monocytes. Ils s'observent dans les autres variétés, hémocytoblastique, lymphoblastique et myéloblastique, de leucémies aiguës. Mais l'évolution va nous apporter de nouveaux arguments en faveur de l'individualité de la leucémie à monocytes.

Evolution.

L'évolution clinique des leucémies aiguës à monocytes est assez particulière, du fait de leur irrémédiable et constante progressité et de leur durée qui, toujours relativement courte, les a fait ranger dans la classe des leucémies aiguës.

Alors que les leucémies chroniques du type myétoïde, lymphoïde, monocyttaire sont accessibles à la thérapeutique, alors que leurs symptômes disparaissent par la radiothérapie qui produit des accalmies plus ou moins longues, au contraire les leucémies aiguës monocyttaires se distinguent par leur ténacité qui les rend rebelles à toute thérapeutique et par leur évolution irrémédiablement progressive. Ce fait est en réalité commun à toutes les leucémies aiguës, mais l'étude de la durée de l'affec-

tion va nous conduire à des conclusions plus particulières aux leucémies monocytaires.

En effet, la durée des leucémies aiguës est variable, en moyenne de un mois à six mois, ce qui permet de les séparer d'une part des leucémies chroniques qui durent de une à plusieurs années et, d'autre part, des leucémies subaiguës qui évoluent en six à douze mois. Surtout, ce qui caractérise la leucémie aiguë monocyttaire, c'est qu'elle possède une évolution aiguë presque toujours supérieure à un mois et qu'il est exceptionnel de la voir évoluer plus rapidement sur le mode suraigu comme la leucémie aiguë hémocytoblastique. A ce propos, il est impossible de ne pas dresser un parallèle entre les trois formes, myéloblastique, lymphoblastique et monoblastique de la leucémie aiguë, lesquelles, outre un tableau clinique analogue faite de splénomégalie, d'adénopathies, d'anémie d'état fébrile, d'hémorragies et de signes bucco-pharyngés, ont presque toutes une durée de un à six mois. Tout semble se passer, en effet, comme si l'évolution de leucémies était sous la dépendance du degré plus ou moins avancé de différenciation de la lignée sanguine en cause, les formes de leucémie aiguë à hémocytoblaste, élément plus embryonnaire, ayant une évolution suraiguë, les formes que nous étudions ici, faites d'éléments déjà différenciés, ayant, au contraire, une évolution relativement plus lente.

La terminaison se fait le plus souvent dans le collapsus et le coma, à moins qu'une complication brutale, hémorragie abondante, infection surajoutée ou syncope ne vienne hâter l'échéance toujours fatale.

Ce tableau général étant donné, l'étude de nos cas permet de montrer que la leucémie aiguë à monocytes a une évolution variable. D'après 34 observations, nous avons établi le tableau suivant :

Moins de 1 mois d'évolution : 4 cas

1 à 2 mois d'évolution 9 cas

2 à 4 — — 10 cas

4 à 6 — — 5 cas

Plus de 6 mois 6 cas (formes subaiguës)

La leucémie aiguë à monocytes posséderait donc un tableau clinique identique et une durée identique à d'autres leucémies aiguës. Seul l'examen hématologique fera le diagnostic d'une façon certaine.

CHAPITRE II

ETUDE HEMATOLOGIQUE, MYELOGRAMME, SPLENOGRAMME ET ADENOGRAMME

Nous avons dit que la leucémie aiguë à monocytes se caractérisait par une anémie constante et précoce, la diathèse hémorragique traduisant en plus une atteinte du système plaquettaire. Ces deux faits sont utiles pour le diagnostic, mais surtout important les modifications de la série blanche qui représentent les caractères principaux des cas qui nous occupent.

Nous étudierons donc successivement les globules blancs, les globules rouges, les plaquettes, le myelogramme, le splénogramme et l'adénogramme.

A. Globules blancs

Au contraire des leucémies chroniques ordinaires, myéloïde par exemple, où le chiffre de la leucocytose s'impose à l'œil, permettant le diagnostic rapide et immédiat, les leucémies aiguës à monocytes, comme toutes les formes aiguës de leucémies, se caractérisent surtout par une modification qualitative de la formule.

Ces deux points seront envisagés successivement.

1° LE TAUX DE LA LEUCOCYTOSE est dans la leucémie aiguë à monocytes peu élevé. Il varie en moyenne de 20.000 à 50.000 globules blancs par mm³. *La leucémie*

aiguë à monocyles est donc surtout une forme subleucémique. Dans 20 cas sur 34 observations que nous avons compulsées, le chiffre de la leucocytose oscillait entre 20.000 et 50.000. Dans des cas plus rares (11) il était supérieur à 50.000, atteignant le taux de 200.000 globules blancs par millimètre cube.

On voit donc que *les formes leucémiques sont rares* et n'atteignent jamais les taux de 500.000 à 600.000 qu'on voit dans les leucémies chroniques. Nous citerons cependant les cas de HAYEM et LION avec une leucocytose de 235.000 et 527.000 globules blancs, mais il ne s'agit pas d'une façon absolument certaine de leucémies à monocytes.

En somme, le fait d'une leucocytose relativement restreinte caractérise les leucémies aiguës. Il tient peut-être à l'évolution rapide de l'affection qui ne permettrait pas à l'organisme d'atteindre des chiffres élevés de globules blancs.

Dans quelques cas très rares (2 fois), il s'agit de *forme aleucémique*, le chiffre des leucocytes oscillant autour de 6.000 à 5.000 leucocytes par millimètre cube.

Enfin dans un seul cas, et il s'agit là d'une *forme dite leucopénique*, la leucocytose était très diminuée, atteignant à peine le taux de 1.000 globules blancs par mm³ de sang. On comprend que dans ces cas là, du fait de l'importance des signes buccaux, joints à l'extrême leucopénie avec disparition des polynucléaires on puisse hésiter entre une leucémie monocyttaire à forme leucopénique et une agranulocytose. Ce problème diagnostique sera envisagé plus loin ; il se posait d'ailleurs, au début tout

au moins de l'évolution, dans le cas de MM. CHALIER et REVOL.

D'ailleurs dans bien des cas, la leucocytose est variable, sujette chez le même sujet, en dehors de toute thérapeutique, à de brusques et intenses variations spontanées au cours de l'évolution ; c'est ainsi que l'on peut voir une forme primitivement aleucémique ou même leucopénique évoluer spontanément vers le type leucémique avec leucocytose très accentuée : le cas de MM. CHALIER et REVOL est caractéristique à ce point de vue. Nous avons retrouvé le même fait dans un cas de BOCK et WIEDE où le taux de la leucocytose était de 10.000 globules blancs par mm^3 de sang au début de l'affection, mais qui atteignit 44.000 par la suite ; dans celui de GRENET et LEVENT (5.000 globules blancs au début, 60.000 vers la fin de l'évolution) et dans celui de LABBÉ et BOULIN (6.000 au début, 25.000 plus tard).

Il est, par contre, plus rare de voir une forme leucémique vraie évoluer, en dehors de tout traitement radiothérapique, vers un type aleucémique terminal. Nous citons ici le cas de REICH où la leucocytose initiale de 51.000 globules blancs par mm^3 n'atteignait, dans la phase terminale, que 8.000, et celui de JULLIARD caractérisé par une baisse rapide du taux des leucocytes (16.000 au début, 6.000 à la fin).

Dans l'observation de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL on assista également, avant la radiothérapie, à une chute de la leucocytose qui passa en quelques jours de 25.000 à 3.000.

2. LA FORMULE LEUCOCYTAIRE est caractérisée d'une part par l'importance des éléments de la série mononucléaire qui constituent 50 à 70 % de la formule, quelquefois plus, et d'autre part par la présence aux côtés des éléments adultes ou monocytes, de cellules plus jeunes, les monoblastes, en quantité notable.

Contrairement aux leucémies aiguës hémocytoblastique, myéloblastique et lymphoblastique où les hémocytoblastes, les éléments de la série myéloïde ou lymphoïde occupent 90 % de la formule, il semble que la leucémie aiguë à monocytes soit, dans les pourcentages leucocytaires qu'elle réalise, moins exclusive. Souvent les monocytes et monoblastes occupent 50 % seulement de la formule, le reste étant réservé aux autres éléments normaux du sang, tels que lymphocytes et polynucléaires.

Un fait nous a également frappé : c'est la relative fréquence des lymphocytes qui constituent le plus souvent 6 à 15 % de la formule. Il semble donc que la leucémie à monocytes se double d'une *lymphocytose relative* assez fréquente au cours des observations. Ce fait expliquerait peut-être qu'un certain nombre de leucémies monocytaires véritables aient pu être autrefois méconnues et décrites comme des formes spéciales de leucémie lymphoïde (cas de TOURAINE).

D'autre part, la leucémie aiguë à monocytes se caractérise par la fréquence des monoblastes dans la formule, contrairement aux leucémies chroniques à monocytes où l'examen hématologique révèle la présence presque exclusive de monocytes et de plaques réticulées. Par là même, on voit qu'il vaudrait mieux réserver le nom de leucémie

aiguë à monoblastes aux cas qui nous occupent aujourd'hui, si la terminologie actuellement partout adoptée n'avait consacré le nom de leucémie aiguë à monocytes.

La présence des formes jeunes, monoblastiques, rend le diagnostic hématologique particulièrement délicat. En effet, le monoblaste peut tellement ressembler aux formes indifférenciées des séries granulocytaire et lymphatique, que le diagnostic cytologique entre monoblaste, lymphoblaste et myéloblaste est souvent très difficile ; nous y reviendrons à propos du diagnostic différentiel de l'affection.

B. Globules rouges

Au cours de la leucémie aiguë à monocytes, l'anémie avec son cortège clinique et hématologique, est constante ou presque.

Cliniquement d'ailleurs, elle se traduit, nous l'avons vu, par la pâleur des téguments et des muqueuses, par les bourdonnements d'oreilles et les vertiges.

Hématologiquement, *la déglobulisation rouge est constante* tantôt légère autour de 3.000.000 de globules rouges, dans 9 cas sur 42 observations (le taux le plus élevé et qui semble exceptionnel fut rencontré dans le cas de MM. CHALIER et REVOL ; il atteignait 4.800.000) tantôt moyenne autour de 1.600.000 globules rouges à 3.000.000 dans 26 cas, tantôt extrême au-dessous de 1.500.000 hématies, et atteignait même un chiffre très bas, dans 7 cas.

Le taux le plus minime que nous avons retrouvé était de 740.000 globules rouges par mm³ de sang (SEGA et BRUSTOLON).

Cette déglobulisation va avec une *chute de l'hémoglobine* dont la quantité est toujours très diminuée : le plus souvent elle ne dépasse pas 35 à 50 %, ce qui explique que la valeur globulaire soit plutôt inférieure à l'unité et oscille entre 0.7 à 0.9.

La poïkylcytose, l'anisocytose, la polychromatophilie sont signalées dans la plupart des observations.

Cette anémie est non seulement constante et intense, mais par sa précocité elle s'oppose à l'anémie tardive des leucémies chroniques et est identique à ce que l'on observe dans les autres leucémies aiguës, hémocytoblastique, myéloblastique et lymphoblastique. Par sa précocité, elle constitue non pas une complication banale terminale, mais un signe propre de la leucémie aiguë à monocytes. Elle se double, nous l'avons vu, d'un syndrome hémorragique dû à l'insuffisance du système plaquettaire.

C. Plaquettes et diathèse hémorragique

Le chiffre des plaquettes a été rarement recherché au cours des cas qui nous occupent ici. Il a été signalé trois fois sur 35 observations. Dans ces cas, il était de 41,71 et 118.000 plaquettes par mm³ de sang.

Cette *insuffisance plaquettaire* explique assez bien le syndrome hémorragique qui cliniquement est un trait particulier de la maladie.

Les temps de saignement et de coagulation sont rarement signalés. Dans les rares cas où nous les avons vus cités (5 fois sur 30 observations) ils étaient tous les deux nettement prolongés. Dans le cas de MM. CHALIER et REVOL

le temps de saignement était normal, mais le signe du lacet était nettement positif.

*
**

Telles sont les caractéristiques hématologiques principales de la leucémie à monocytes.

L'étude de la fonction des centres hématopoïétiques entrée récemment dans la pratique, donne à nos trois observations personnelles un cachet particulier, car les formules médullaire, splénique et ganglionnaire y furent pratiquées. Dans aucune autre observation en effet une telle recherche ne fut pratiquée et c'est là, croyons-nous, un fait intéressant de nos trois observations.

D. Myélogramme

Dans nos trois observations une telle recherche fut pratiquée. Dans le cas de MM. BOUCHUT et GUICHARD, le myélogramme, établi par ponction sternale, montrait, par rapport à la formule médullaire normale de profondes transformations : la monocytose y était particulièrement prédominante avec le taux de 60 % environ, les lymphocytes avaient presque complètement disparu. La série granuleuse au taux de 12 % avec 4,5 % de polynucléaires et 7,5 % de myélocytes et myéloblastes était considérablement diminuée. Quant à la très légère augmentation des érythroblastes de la moelle (26,5 %) elle semble connexe de la légère réaction érythroblastique de la rate et du sang, traduisant comme ces deux dernières une réaction compensatrice de l'anémie.

Dans le cas de MM. CHALIER et REVOL, le myélogramme montrait une prédominance très forte de la monocytose

(80,5 à 90 %), une diminution notable du taux des lymphocytes (3, 0 à 4,5 %), ainsi que de celui de la série granuleuse et des polynucléaires (1 à 1,75 %).

Dans le cas de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL enfin, il montrait une monocytose considérable (87,5 %) constituée surtout de monoblastes (85 %), une proportion à peu près conservée de lymphocytes (9,5 %), une disparition presque complète de la série granuleuse (0,5 %) et une diminution un peu moins marquée, quoique considérable, des érythroblastes (2,5 %).

En conclusion, dans ces cas, le myelogramme est confirmatif de l'examen hématologique. Il montre une monocytose importante, presque exclusive qui étouffe les autres séries et surtout la série myéloïde blanche, plus que la série érythroblastique.

Le fait de voir dans un organe hématopoïétique tel que la moelle osseuse, une monocytose si élevée et presque exclusive, confirme la nature leucémique de nos cas. Ainsi peut-on éliminer l'hypothèse soutenue par certains auteurs qui voient dans ce que nous appelons lencémie monocyttaire à forme subleucémique de simples monocytoses réactionnelles au cours d'états toxi-infectieux à agent pathogène latent ou inconnu.

E. Splénogramme

La ponction splénique fut pratiquée dans le cas de MM. BOUCHUT et GUICHARD.

Le splénogramme donna également des résultats confirmatifs : il révélait une grosse prédominance des monocytes (43 %) avec diminution des lymphocytes (30 %) et

des polynucléaires (4 %). Quant aux quelques myélocytes (0,6 %) et hémocytoblastes rencontrés (1,3 %), ils traduisaient probablement une réaction plastique secondaire à l'anémie.

Dans le cas de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL, la ponction splénique pratiquée une demi-heure après la mort, montra des éléments déjà altérés, mais parmi lesquels on pouvait reconnaître une forte proportion de monocytes et monoblastes (49,5 %) et de lymphocytes (40 %). Il ne faut d'ailleurs pas oublier que dans ce cas la radiothérapie avait pu léser les éléments et faire tomber la proportion des monocytes.

F. Adénogramme

Il fut pratiqué chez le malade de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL et montra une prédominance des éléments monocytaires (76,5 %) avec une proportion relativement importante de lymphocytes (21 %).

En somme l'exploration des organes hématopoïétiques (moëlle, rate, ganglions) montre bien la diffusion du processus leucémique ; on comprend qu'elle puisse présenter un gros intérêt diagnostique dans les cas subleucémiques et aleucémiques.

CINQUIEME PARTIE

Etude anatomique

Contrairement à l'étude des autres leucémies (myéloïde, lymphoïde, hémocytoblastique) ou la prolifération des éléments mononucléaires du sang circulant constitue la seule lésion visible au microscope, la leucémie à monocytes présente un intérêt anatomo-pathologique et histogénétique étroit se reliant à la question dont nous avons parlé dans l'introduction et de ce que les anatomo-pathologistes appellent des réticulo-endothélioses.

Cette étude des réticulo-endothélioses est difficile en pratique dans les formes leucémiques vraies de la leucémie à monocytes qui se caractérisent par une leucocytose importante de l'ordre de plusieurs centaines de milliers de globules blancs. La prolifération considérable des éléments mononucléaires gêne l'étude cytologique ferme des réticulo-endothéliums dont l'hyperplasie éventuelle serait importante à connaître.

C'est ainsi que dans le cas de MM. MOURIQUAND, WENGER et REVOL, on note à l'autopsie une infiltration leucémique considérable du foie, de la rate et des ganglions, infiltration constituée d'éléments mononucléés qui ressemblent, autant qu'on peut s'en rendre compte sur coupe, aux éléments rencontrés dans le sang. Cette infiltration gêne considérablement pour l'étude approfondie de tissu

réticulo-endothélial ; néanmoins on peut noter une hypertrophie certaine des cellules de Kupfer du foie et une réaction assez nette des éléments réticulo-endothéliaux à l'intérieur des ganglions.

Mais ces réactions sont loin d'avoir la netteté de celles qu'on observe dans les formes aleucémiques de la leucémie à monocytes, formes dans lesquelles l'étude anatomopathologique semble plus aisée à réaliser.

Aussi, la majorité des cas publiés à l'étranger sous le nom de réticulo-endothélioses concernent-ils des formes aleucémique à leucocytose restreinte.

Ces réticulo-endothélioses ont été bien étudiées par A. GUICHARD dans sa thèse sur les maladies du système réticulo-endothélial et c'est de cette thèse que nous empruntons ce qui suit :

« Les réticulo-endothélioses présentent des lésions fort précises. Les cellules réticulaires de l'organisme se tuméfient ; leur noyau s'arrondit, prend un aspect clair et se munit d'un nucléole ; le protoplasme s'enrichit d'enclaves pigmentaires, graisseuses et ferriques qui témoignent d'un pouvoir pexique marqué.

Les cellules des endothéliums gonflent aussi, mais elles tombent fréquemment dans la lumière des vaisseaux et l'aspect du « sinus catarrh » se réalise.

Ces deux processus existent associés dans les réticulo-endothélioses vraies. Mais ils peuvent exister séparés, et l'on a distingué, de façon peut-être trop absolue, les endothélioses pures et les réticuloses pures.

Ce qui caractérise de telles lésions, c'est leur généralisation et leur diffusion.

Si les altérations prédominent aux ganglions, au foie et à la rate, elles intéressent en réalité la totalité des tissus conjonctifs de l'organisme.

Si elles sont presque toujours diffuses, elles peuvent être nodulaires (réticuloses folliculaires). Elles conduisent alors, dans des cas assez rares, à la formation de nodules blanchâtres, visibles à l'œil nu et parsemant la coupe des organes, véritables « réticuloses analogues à des lymphomes » suivant l'expression de Tschistovitch, ou bien à la formation de « centres clairs ».

De telles altérations, faites sur un seul type histologique, conduisent à un aspect monomorphe, homogène et diffus, qui reste la grande caractéristique des réticulo-endothélioses.

Celles-ci ne sont pas toujours aussi simples et l'on voit parfois un polymorphisme relatif s'ébaucher au sein de leurs lésions.

Les foyers de nécrose n'y sont pas rares ; une légère réaction fibreuse peut faire son apparition, aboutissant à une véritable cirrhose du foie.

Certaines réticulo-endothélioses pourraient s'accompagner également d'une différenciation myéloïde tissulaire qui n'est bien souvent affirmée que par la réaction des oxydases

Si la poussée histiocyttaire décrite plus haut étouffe les éléments lymphoïdes normaux des organes sur lesquels elle se développe, elle peut s'accompagner, en d'autres points, d'une néoformation discrète de lymphocytes, à laquelle se joint une infiltration extrêmement réduite de plasmocytes, de polynucléaires et d'éosinophiles.

Un tel polymorphisme, parcellaire et discret, ne saurait altérer vraiment la formule histologique des réticulo-endothélioses qui reste avant tout monotone et peu variée. » En réalité GUICHARD montre bien dans sa thèse que les réticulo-endothélioses ainsi décrites constituent un cadre plus histologique que clinique : si en effet dans tous les cas, ou tout au moins dans la majorité des cas, de leucémie à monocytes examinés au point de vue histologique, on trouve des lésions de cet ordre, avec la réserve, faite plus haut, qu'elles ne soient pas masquées par une pullulation leucémique trop intense, par contre il est loin d'être prouvé que tous les cas décrits anatomiquement comme réticulo-endothélioses correspondent cliniquement à des leucémies à monocytes. En examinant de plus près ces cas, on se trouve en présence d'un mélange de processus morbides de nature fort différente ; les uns rapidement mortels, les autres chroniques à évolution insidieuse, constituant parfois des trouvailles d'autopsie ; les uns avec leucémie, les autres sans modification appréciable de la formule sanguine ; les uns d'allure franchement infectieuse, parfois même septicémique, les autres sans signes évidents d'infections.

Nous ne pouvons faire mieux, à ce point de vue, que citer le texte même employé par GUICHARD : .

« La notion des réticulo-endothélioses n'est donc qu'un concept purement histologique, qui ne tient pas suffisamment compte de la clinique et, de ce fait, reste éminemment critiquable.

De tels états peuvent être envisagés à un point de vue tout différent : d'aucuns s'appuient sur l'augmentation des

grands mononucléaires du sang au cours de quelques réticulo-endothélioses, pour assimiler ces dernières à certains syndrômes monocytaires connus, tels que les angines et les leucémies à monocytes dont le substratum anatomique résiderait d'ailleurs dans la prolifération diffuse des éléments réticulaires et endothéliaux. Certains auteurs, tels que BOCK et WIEDE, parlent indifféremment de leucémies à monocytes ou de réticulo-endothélioses leucémiques ; à côté de ces dernières, il existerait, pour SACHS et WOHLWILL, des réticuloses subleucémiques et aleucémiques. Une pareille théorie aurait l'avantage d'unifier tous ces états dissimilaires de réticulo-endothélioses, dont le tableau clinique ressemble parfois singulièrement à celui des leucémies aiguës à monocytes.

Une telle conception paraît valable pour des observations qui, par le taux élevé de leur leucocytose et de leur monocytose sanguines, s'apparentent à la leucémie à monocytes ; tels sont les cas de réticulo-endothélioses leucémiques de UGRUMOW, SVIRTSCHESKAYA, BOCK et WIEDE.

Il est, par contre, plus difficile à dire si l'on doit considérer comme des monocytoses subleucémiques, certaines réticulo-endothélioses qui présentent une légère augmentation du chiffre absolu ou relatif des grands mononucléaires du sang.

WIHMANN, TSCHISTOWITCH et BYKOWA, UEHLINGER ont apporté des cas de réticulo-endothéliose, où le taux de la monocytose sanguine se révéla constamment normal ou même diminué. On pourrait alors parler à la rigueur de réticulose aleucémique.

Pour notre part, nous pensons que l'incorporation des

réticulo-endothélioses aux différents états de monocytose est une hypothèse des plus séduisantes. Mais il nous est impossible de prendre parti sur ce point, qui demande encore des recherches ultérieures. »

Nous voyons donc que la leucémie à monocytes peut se caractériser au point de vue anatomo-pathologique par un double processus : d'une part une réaction diffuse du tissu réticulo-endothélial qui lui donne une marque spéciale ; d'autre part une prolifération leucémique parfois discrète, parfois intense et pouvant alors masquer le premier processus.

Peut-on préciser, sur les coupes, la nature et le degré d'évolution des cellules qui constituent cette infiltration leucémique ? Pour MENDELSON, il serait possible de retrouver, par les examens histologiques, les caractères très particuliers que l'on a décrits aux monocytes et aux monoblastes sur les étalements ; nous croyons qu'il y a dans cette affirmation une exagération manifeste : il faut déjà des coupes excellentes pour affirmer que les éléments mononucléés rencontrés appartiennent à la série monocyttaire, mais il nous paraît franchement impossible, si bonne soit la préparation, de préciser le degré de maturation de ces cellules.

Une preuve des difficultés que l'on peut avoir à affirmer la nature exacte des éléments rencontrés sur les coupes, nous est fournie par l'opposition absolue entre l'opinion de Mendelsohn et celle de Marchal : pour ce dernier auteur, l'étude de ganglions prélevés par biopsie montre une infiltration de lymphocytes et non de monocytes et cette constatation lui sert de base pour édifier sa théorie patho-

génique de la leucémie monocyttaire, qui ne serait qu'une leucémie lymphoïde modifiée par un facteur splénique amenant la transformation directe des monocytes en lymphocytes.

Sans vouloir discuter cette conception pathogénique, nous nous contenterons d'insister en terminant sur le fait que ces divergences d'opinion doivent conduire à la plus grande prudence dans l'interprétation sur lames des éléments sanguins.

SIXIEME PARTIE

Etude diagnostique

L'étude de la leucémie aiguë à monocytes est d'un grand intérêt, car par les signes cliniques qui la traduisent, elle simule un certain nombre d'affections qu'il importe de connaître.

Le diagnostic se pose en effet dans deux conditions différentes.

Du seul point de vue de la clinique, il est souvent très difficile, pour ne pas dire impossible, en dehors de l'examen de la lame de sang, de poser le diagnostic de leucémie monocyttaire.

Du point de vue hématologique, il semblerait de prime abord, que ce diagnostic doive s'imposer d'emblée sans discussion à l'examen de la formule sanguine, comme s'imposent les diagnostics de leucémie lymphoïde, de leucémie myéloïde, etc. En réalité, l'interprétation est souvent difficile et le diagnostic hématologique de la leucémie aiguë à monocytes est quelquefois d'une réelle complexité.

Ces deux points de vue seront tour à tour envisagés.

CHAPITRE PREMIER

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Comme nous l'avons vu, la leucémie aiguë à monocytes se caractérise schématiquement par une hypertrophie modérée de la rate, avec signes bucco-pharyngés, ainsi que par une anémie et des symptômes hémorragiques joints à un état fébrile.

Ce sont surtout les signes bucco-pharyngés qui par leur importance et leur ressemblance avec ceux que l'on observe dans d'autres processus morbides, posent à propos de la leucémie aiguë à monocytes d'intéressants problèmes diagnostiques.

Le diagnostic clinique se pose avec les angines diphtériques malignes et avec les angines et stomatites fusospirillaires.

Ces deux points seront envisagés successivement.

1° ANGINE DIPHTÉRIQUE MALIGNE.

La diphtérie maligne qui donne le change par la gravité de son état général, par sa pâleur, par la fétidité de l'haleine, par des adénopathies cervicales et même phénomènes hémorragiques, se différencie d'une part par son aspect local vraiment caractéristique : le cou est déformé par les engorgements ganglionnaires, il prend l'aspect dit proconsulaire (DE SAINT-GERMAIN), la gorge est presque toujours entièrement envahie et sur les amygdales, les piliers, le bord postérieur du voile, la luette, le pharynx

s'étale une couenne gris noirâtre diffuse et envahissante. La présence du bacille de Löffler est, il va sans dire, d'une constance absolue.

D'autre part, au point de vue hématologique, l'angine diphtérique maligne se caractérise par une hyperleucocytose modérée et augmentation du nombre des myélocytes dans le sang.

2° ANGINES ET STOMATITES FUSO-SPIRILLAIRES.

L'angine fuso-spirillaire qui coexiste parfois avec une stomatite ulcéro-membraneuse, se traduit par la présence sur les amygdales de fausses membranes, par la fétidité de l'haleine, par l'engorgement des ganglions sous-maxillaires et par des phénomènes généraux, et pose ainsi le diagnostic différentiel avec l'angine de la leucémie à monocytes.

En cas de doute, la recherche du bacille fusiforme et des spirilles, l'examen du sang, l'évolution rapide vers la guérison feront le diagnostic.

Done, dans ces deux cas, le diagnostic est surtout clinique et le diagnostic de leucémie à monocytes peut être facilement éliminé.

Il n'en est pas de même dans d'autres leucémies aiguës et dans l'agranulocytose où il importe de différencier par l'examen hématologique.

CHAPITRE II

DIAGNOSTIC HEMATOLOGIQUE

Le diagnostic hématologique de la leucémie aiguë à monocytes, est d'une certaine difficulté : trois groupes d'affections principales la simulent en effet par leurs signes cliniques et seul l'examen du sang peut assurer le diagnostic différentiel avec les autres leucémies aiguës, l'agranulocytose et l'angine à monocytes.

Nous insisterons assez longuement sur ce chapitre de diagnostic clinique, car il concerne des affections nouvellement décrites, rares et encore peu connues, qu'il importe cependant de bien connaître. Nous passerons au contraire plus rapidement et pour terminer sur certains diagnostics d'hématologie pure qui n'ont, à vrai dire, qu'un intérêt spéculatif et doctrinal.

1° LE GROUPE DE LEUCEMIES AIGUES est en effet très vaste. Elles se caractérisent toutes par leur évolution rapide, par les lésions bucco-pharyngées, par l'anémie, les signes généraux et la diathèse hémorragique.

Parmi ces tableaux cliniques des leucémies aiguës, il convient de distinguer plusieurs formes hématologiques secondaires.

La leucémie aiguë hémocytoblastique à laquelle seulement on prêtait autrefois le nom de leucémie aiguë, se caractérise hématologiquement par une leucocytose im-

portante, et surtout par la présence dans la formule d'éléments embryonnaires que l'on appelait jadis « cellules souches » ou « primordiales » et qui correspondent en réalité à des hémocytoblastes. Dans cette classe spéciale on a voulu distinguer des formes : aleucémiques, subleucémiques et même leucopéniques. Dans ces cas la formule sanguine fera le diagnostic. Un caractère clinique paraît cependant spécial à cette forme de leucémie aiguë hémocytoblastique. Son évolution paraît en effet plus rapide que celle des autres leucémies aiguës et la terminaison se fait dans certaines observations après une ou quelques semaines à peine d'évolution.

Les deux autres formes de leucémies aiguës, la *leucémie myeloblastique* et la *leucémie lymphoblastique* ont sensiblement le même tableau clinique et la même évolution que la leucémie aiguë à monocytes. On y observe en effet la splénomégalie modérée et les adénomégalias, une anémie peut être moins marquée, une tendance aux hémorragies qui est tout au moins fréquente et des signes bucco-pharyngés assez significatifs.

L'examen hématologique, outre la leucocytose, montrera une grande abondance de myéloblastes ou de lymphoblastes dans la formule, une certaine réaction annoncée de myelocytes, de polynucléaires et de globules rouges à noyau ou au contraire de lymphocytes. Contrairement à la leucémie aiguë hémocytoblastique et parallèlement aux cas qui nous occupent, l'évolution de ces formes serait peut-être un peu moins rapide.

On voit donc que ces quatre variétés de leucémie aiguë hémocytoblastique, lymphoblastique, myeloblastique et

monoblastique ont une identité clinique similaire. Toute la question du diagnostic différentiel repose donc sur l'hématologie et l'identification du monocyte et du monoblaste de même que sur leur différenciation avec le lymphoblaste le myeloblaste. Cette question du diagnostic hématologique pur est d'une grande difficulté et demande des observateurs rompus à ces questions.

Nous croyons qu'il peut être résolu moins en observant sur lame et en étiquetant par la cytologie pure tel ou tel élément blanc isolé, qu'en étudiant la formule leucocytaire dans son ensemble. Dans celle-ci, il importe de considérer non seulement la dominante, mais encore les réactions secondaires connexes lesquelles ne sont souvent pas d'un médiocre apport pour le diagnostic hématologique exact.

Ainsi, pour ne prendre qu'un exemple si l'on hésite entre une leucémie aiguë à monoblastes ou à myéloblastes, la présence en quantité importante (10 à 20 %) de myélocytes, de polynucléaires et de globules rouges à noyau ferait conclure à une leucémie déjà différenciée dans le sens de la série granuleuse et fera dire leucémie myéloblastique.

De même, si l'on constate une lymphocytose à 20 % avec monocytose réduite ne dépassant pas 2 à 3 % de la formule on devra dire leucémie lymphoblastique.

Enfin, si l'on est en présence d'éléments difficiles à classer occupant 50 à 60 % de la formule et que à côté on trouve une réaction faite de monocytes adultes, parfaitement identifiables à 20 % par exemple avec une réaction lymphoïde annoncée atteignant les chiffres de 5 à 10 %,

avec disparition presque complète des polynucléaires, on sera en droit de conclure à une leucémie à monocytes.

Plus qu'une science strictement cytologique, l'hématologie est en effet une science de tissu, et nous croyons que l'étude raisonnée de la formule, de ses différents constituants et de leur proportion relative peut donner des indications utiles et souvent nécessaires sur la nature exacte d'un élément difficile, en lui-même, à reconnaître.

2° L'AGRANULOCYTOSE représente une autre des affections qui posent, avec la leucémie à monocytes, un difficile problème diagnostique.

L'identité des signes cliniques pris en eux-mêmes est troublante, tels les signes bucco-pharyngés, la fièvre, les signes généraux. Par contre certains symptômes sont différents : l'évolution est plus rapide dans l'agranulocytose, les adénopathies et la rate y existent parfois mais moins constamment, dans les formes pures tout au moins, l'anémie et la diathèse hémorragique sont absentes...

Hématologiquement, dans les cas classiques, le diagnostic s'impose par la leucopénie extrême qui s'oppose aux leucocytoses importantes de leucémies. Par contre dans l'agranulocytose la formule qualitative du sang montre l'existence d'une monocytose relative : mais nous croyons que la signification de cette réaction mononucléaire mérite d'être mise à sa vraie place : due à l'agénésie granulocytaire, elle représente un fait négatif, c'est en quelque sorte une « monocytose de remplacement » s'opposant à la « monocytose de prolifération » leucémique.

Agranulocytose et leucémie aiguë à monocytes diffèrent donc, on le voit, dans les formes habituelles.

Il n'en est plus de même dans certaines formes atypiques de ces deux affections, dont la ressemblance est quelquefois apparemment très étroite : tels sont les cas de certaines agranulocytoses à évolution prolongée qui peuvent simuler certaines leucémies à monocytes à forme leucopénique, tel le cas de MM. CHALIER et REVOL, pendant la première partie de son évolution tout au moins. Dans ces formes d'interprétation difficile, *le myélogramme s'impose*. Il révèle le caractère majeur et pathognomonique de l'agranulocytose : la sidération médullaire qui est d'ordre à la fois quantitatif et qualitatif.

Quantitativement en effet, la pauvreté en éléments figurés blancs de la moelle agranulocytaire contraste avec l'efflorescence leucémique des cas qui nous occupent. La série rouge relativement respectée acquiert de ce fait une importance proportionnelle plus grande.

Qualitativement, la série granulocytaire blanche disparaît et s'efface devant la lignée monocyttaire respectée par le processus morbide : ainsi s'explique la monocytose relative de l'agranulocytose, dont les chiffres absolus ne sont pas augmentés comme cela s'observe dans la leucémie à monocytes.

On voit donc que le diagnostic dans ces cas-limite est très complexe et d'interprétation difficile. Rappelons que la leucémie à monocytes peut se présenter sous le masque trompeur clinique et hématologique de l'agranulocytose. Nous croyons que pour le diagnostic exact de celle-ci le myélogramme est indispensable.

Comme nous l'avons vu, l'importance de l'angine et de la stomatite est telle dans la leucémie à monocytes, que MERCKLEN et WOLF en font un symptôme constant de l'affection, et en effet, rares sont les observations où ces phénomènes font défaut. Souvent l'attention est attirée d'emblée sur la gorge et ainsi on pose des diagnostics différents tel que angines à monocytes.

3° ANGINE A MONOCYTES. Cette affection encore appelée par P. CHEVALIER « adénolymphoïdites aiguës, bénignes avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose » se caractérise par : adénopathies cervicales pouvant diffuser, angine avec grosse hypertrophie amygdalienne, état général atteint et fièvre autour de 39°, enfin rate augmentée légèrement de volume. L'examen du sang montre une leucocytose à prédominance monocyttaire, 50 à 60 %. On décrit même de véritables formes pseudoleucémiques de ces angines mais la tendance hémorragique est toujours moindre, l'état général est meilleur, la guérison est la règle.

Si l'on fait donc une étude synthétique du groupement des symptômes de l'évolution de la maladie et de l'allure clinique, tout diffère et l'angine a monocytes est pour ainsi dire aux antipodes de la leucémie à monocytes. Dans l'angine à monocytes, les signes bucco-pharyngés sont peu intenses, il n'y a pas d'anémie et pas d'altération notable de l'état général. L'évolution est toujours favorable. C'est donc en somme une affection bénigne.

D'ailleurs bien des inconnus existent encore, et il est

probable que des transitions unissent ces angines à monocytes, sorties des réticulo-endothélioses bénignes et les leucémies à monocytes qui sont l'équivalent de réticulo-endothélioses à évolution maligne.

Leucémie aiguë, agranulocytose et angine à monocytes, tels sont les trois diagnostics cliniques et hématologiques qui peuvent se présenter en clinique de la leucémie à monocytes.

*
**

Du point de vue hématologique pur et surtout au point de vue spéculatif il nous faut parler ici des poussées monocytaires au cours des leucémies et des formes mixtes de leucémies.

Plusieurs auteurs ont attiré l'attention sur la coexistence de réactions monocytaires et myéloïde tant au point de vue hématologique qu'au point de vue anatomo-pathologique. Telles sont les observations de TURK, HERZ, FRANK et ISAAC, HOFF. La formule complexe du sang trouve dans ces cas son explication dans la réaction myéloïde de la moelle et dans l'hyperplasie réticulaire des ganglions et de la rate.

D'autres ont décrit des poussées monocytaires au cours de leucémies myéloïdes ayant été vérifiées à l'autopsie. Nous trouvons à citer deux cas de NAEGELI, un cas de HOFF et un cas de MERKLEN et WOLF. Les réactions monocytaires et myéloïdes sont assez volontiers concomitantes, sous des formes variables, mais il arrive maintes fois que l'autopsie soit indispensable pour mettre cette coexistence en lumière.

De même, on a décrit des réactions monocytaires au cours de leucémies lymphoïdes authentiques ; il existe, en effet, une parenté certaine entre les séries lymphoïde et mononucléée, signée d'une part par la lymphocytose sanguine discrète qui accompagne souvent la leucémie à monocytes et d'autre part par ces formes spéciales de leucémie lymphogène décrite autrefois sous le nom de leucémie lymphoïde à forme splénique, de leucémie à splénocytes (TOURAINÉ).

Dans l'état actuel des choses, on se trouve dans l'impossibilité de concilier, pour l'instant, les images hématologiques avec les données histologiques. Il s'agit là de faits dont on ne saurait encore rien déduire. Ils sont d'ailleurs disparates.

On y trouve des leucémies qui ont été dénommées mixtes où prédominent des lymphocytes plus ou moins atypiques, à côté de monocytoses. Parfois on a affaire à des aleucémies avec prolifération hyperplasique, soit sous forme de réticulose (LETTERER), soit sous forme d'endothéliose (GOLDSCHMID et ISAAC), soit sous forme de réticulo-endothéliose.

A cette catégorie de leucémies inclassables s'apparentent les anémies pernicieuses à allure aiguë avec réaction histiomonocytaire. Ici prennent place les observations de CASTELLANO, VASILIN, LAMBIN.

On pourrait envisager la nature des causes encore hypothétiques, capables de susciter les réactions réticulaires. On pourrait discuter aussi sur les conditions d'apparitions dans le sang de monocytes en quantité plus ou moins

élevée. Mais ces questions ne viseraient à rien moins qu'à poser tout le problème de l'étiologie et de la pathogénie de toutes les leucémies.

SEPTIEME PARTIE

Etude nosologique

L'étude que nous avons fait plus haut de la cytologie du monocyte et de son histogénèse va nous permettre d'être bref pour conclure sur la question de l'autonomie véritable qu'il convient d'accorder à la leucémie à monocytes et sur la place que celle-ci mérite de prendre parmi les leucémies, aux côtés des autres variétés qui en ont été décrites. "

1° L'AUTONOMIE DE LA LEUCÉMIE A MONOCYTES

Cette question de l'individualité de la leucémie à monocytes dépend avant tout de l'individualité du monocyte et de son origine réticulo-endothéliale. Ce que nous avons dit plus haut à ce sujet dans l'introduction de cette thèse nous dispensera de revenir longuement sur cette question qui a été débattue par de nombreux auteurs et a fait l'objet d'intéressants travaux.

Nous citerons cependant l'opinion de NÄGELI et de ses élèves qui considèrent le monoblaste, et par conséquent le monocyte comme un élément dérivé du tissu myéloïde et non directement du tissu réticulo-endothélial, ce qui les conduit à prendre une position particulière dans la question des leucémies à monocytes. Les cas chroniques ne devraient pas, pour eux, être différenciés d'une façon

absolue de la leucémie myéloïde ; quant aux cas aigus à monoblastes, qui nous intéressent ici, ils rentreraient dans le cadre habituel des leucémies aiguës qu'ils se refusent à dissocier. Pour eux, en effet, les éléments rencontrés sont toujours, dans ces cas, des hémocytoblastes (appelées myéloblastes par NÆGELI) ; mais ces hémocytoblastes ou myéloblastes présentent ou non leur aspect habituel et dans la leucémie dite à monoblastes ils seraient particulièrement atypiques. C'est pour cela que NÆGELI les désigne sous l'appellation de « paramyéloblastes ».

En réalité cette opinion est loin de recueillir tous les suffrages et la majorité des auteurs reconnaissent bien l'origine réticulo-endothéliale spéciale des monocytes, ce qui conduit à admettre l'existence, au moins théorique, de la leucémie à monocytes.

Mais d'autres arguments ont été opposés à l'individualisation de cette affection, qu'il s'agisse de ses formes chroniques ou de ses variétés aiguës.

En effet, pour ce qui est de la leucémie chronique à monocytes, certains lui refusent toute autonomie en se basant sur le taux peu important de la leucocytose et sur ce fait que la formule contient beaucoup d'éléments adultes du type des monocytes et peu ou pas d'éléments embryonnaires du type des monoblastes.

Ce n'est pas là à nos yeux un argument ; dans la leucémie myélogène à polynucléaires et dans la leucémie lymphoïde, les éléments adultes sont également très prédominants sinon exclusivement rencontrés, et cependant, au moins pour cette dernière, l'autonomie de l'affection n'est pas discutable.

La leucémie aiguë à monocytes présente également une autonomie très discutée. D'aucuns, en effet, la regardent comme une réaction du système réticulo-endothélial à un agent infectieux ou toxique latent, connu ou encore inconnu : elle s'apparenterait ainsi aux monocytozes infectieuses : ceci ne serait d'ailleurs pas particulier aux leucémies monoblastiques puisque certains auteurs ont soutenu, on le sait, l'origine infectieuse de toutes les leucémies aiguës. Mais nous abordons là le problème très controversé de la nature des leucémies, sur lequel nous n'avons pas l'intention de nous appesantir. Nous ferons, cependant remarquer que l'uniformité du tableau clinique et surtout la diffusion et l'intensité de l'altération des organes hématopoïétiques ne sont pas en faveur d'un simple processus réactionnel, mais bien d'une maladie véritablement autonome. La leucémie à monocytes semble donc bien mériter droit de cité parmi les autres variétés plus anciennement connues, de leucémie.

2. LEUCÉMIE A MONOCYTES ET AUTRES LEUCÉMIES

Si l'on s'en rapporte à la classification actuelle de Ferrata qui décrit parmi les globules blancs, quatre grandes familles principales, on s'aperçoit que *la leucémie à monocyte représente la cinquième variété principale de leucémie.*

En effet, si la leucémie lymphogène revendique d'une part une variété chronique — la leucémie lymphoïde classique — et d'autre part une variété aiguë, hymphoblastique, il en est de même de la leucémie myélogène dans ses deux variétés myéloblastique et myéloïde ordinaire ; nous avons déjà parlé en outre de certaines myéloses d'un type

histologique particulier que certains regardent comme de véritables leucémies à mégacaryocytes (MM. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD); enfin la leucémie aiguë hémocytoblastique est depuis longtemps connue. A côté de ces quatre variétés de leucémies il sera logique de considérer que la leucémie à monocytes dans sa forme chronique et dans sa variété aiguë monoblastique mérite qu'on lui retienne sa place.

CONCLUSIONS

1. Trois observations lyonnaises récemment publiées de leucémie aiguë à monocytes nous ont engagé à rechercher les cas analogues relatés dans la littérature et à tenter une description d'ensemble de cette nouvelle affection.

2. Née de l'individualisation cytologique du monocyte et de la théorie qui soutient l'origine réticulo-endothéliale de cet élément cellulaire, la leucémie à monocytes possède une véritable personnalité si bien qu'on a pu lui décrire des formes aiguës et des formes chroniques. Les premières seules nous retiendront.

3. Caractérisée cliniquement par une hépato-splénomégalie toujours modérée, associée à des adénopathies inconstantes et accompagnées de signes bucco-pharyngés souvent impressionnants, joints à un état anémique sérieux, à une diathèse hémorragique plus ou moins marquée et à une température souvent élevée, la leucémie aiguë à monocytes s'impose de suite à l'examen hématologique.

En effet, la leucocytose est le plus souvent modérée, et il s'agit de type subleucémique. Plus rares sont les formes vraiment leucémiques. Enfin assez souvent on aura affaire à des formes qui, soit pour un temps, au début ou à la fin de leur évolution, soit pendant toute leur durée, revêtent un type aleucémique ou même leucopénique simulant l'agranulocytose.

Le pourcentage leucoeytaire est plus important à considérer : la monocytose est l'élément dominant de la formule, souvent accompagnée d'une discrète réaction lymphocytaire ; les éléments jeunes de la série mononucléée, les monoblastes, prédominent le plus souvent, du moins pour les cas aigus seuls étudiés ici, si bien que le nom de leucémie aiguë monoblastique serait, pour ces formes, préférable.

Leur évolution est rapidement mortelle avec, cependant, un délai de 2 à 4 mois, plus long que celui habituellement rencontré dans les autres leucémies aiguës, en particulier hémocytoblastiques.

Nous apportons les résultats des ponctions médullaire, splénique et ganglionnaire qui furent pratiquées dans nos trois observations. Pareilles explorations n'avaient jamais été encore effectuées au cours de la leucémie à monocytes.

4. Le diagnostic de leucémie aiguë monocyttaire peut cliniquement prêter à confusion avec l'agranulocytose, l'angine à monocytes et les autres variétés de leucémies aiguës. L'examen hématologique fait alors la différenciation, le myélogramme restant nécessaire pour l'identification réelle de certaines formes leucopéniques.

5. Du point de vue anatomique, il semble bien que la prolifération diffuse du système réticulo-endothélial, la réticulo-endothéliose, constitue le substratum essentiel de cette affection.

6. Des trois points de vue clinique, hématologique et anatomo-pathologique, il semble bien que la leucémie à monocytes fasse figure d'une entité morbide définie.

Sa forme aiguë, monoblastique, mérite d'être rangée aux côtés des leucémies à hémocytoblastes, à lymphoblastes et à myéloblastes, dans le grand groupe des leucémies aiguës dont l'évolution clinique, dans les grandes lignes tout au moins, est toujours identique à elle-même.

D'une façon plus générale encore, si la leucémie à monocyte représente une nouvelle venue dans les hémopathies, elle n'en mérite pas moins d'être considérée comme une maladie de système intéressant la grande lignée des mononucléaires du sang. On peut la considérer comme une cinquième variété de leucémie.

Le Président de la Thèse,
CHALIER.

Vu :
Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 31 mai 1938.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ASSELSTINE. — Un cas de leucémie à monocytes (*Canada M. A. J.*, 1932).
- BINGEL. — Monozytenleukämie (*Deuts. Med. Wochenschr.*, Leipzig, 1916).
- BOCK et WIEDE. — Zur Frage der leukämischen reticuloendotheliosen Monozytenleukämie (*Virchows Arch. für Path. et Anat.*, 1930).
- CASTELLANO. — Leucémie monocytique aiguë (*Prensa medica Argentina*, mai 1931).
- CLOUGH. — *Bull. of Johns Hopkins Hosp.*, 1932.
- DEBENEDETTI et FLORENTIN. — Etude des rapports entre la monocytose sanguine et le tissu réticulo-endothélial (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 739).
- DENNEWALD. — Leucémies chroniques à monocytes (*Thèse Paris*, 1938).
- DOAN et SABIN. — *Journal exp. Méd.*, t. XLIII, p. 839, 1926).
- DUBINSKAYA. — Zur Frage der Monozytenleukämie (*Fel. Haemat.*, 1933).
- EWALD. — Die leukämische Reticuloendotheliose (*Deutsch. Arch. für Klin. med.*, Leipzig, 1923).
- FERRATA. — Formation et propriétés des hémohistioblastes (*Compte rendu Soc. de Biol.*, févr. 1927).
- FLEISCHMANN. — Der zweite Fall von Monocytenleukämie (*Fol. Haemat.*, 1915).
- FONTANA. — A proposito della leucemia monocitica (*Minerva medica*, N° 46, 1932).
- GOUNELLE. — Sur l'histogénèse du monocyte à partir du tissu réticulo-endothélial (*Thèse Strasbourg*, 1927).
- GRENET et LEVENT. — Trois cas de leucémie aiguë à monocytes chez l'enfant (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933).

- GUICHARD (A.). — La granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg et ses limites (*Thèse de Lyon*, 1932).
- HAYEM et LION. — A propos de trois cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires (*Soc. Méd. Hôp. Par.*, 1900).
- HOFF. — Zur Monozytenfrage (*Münch. med. Wochenschr.*, 1926).
- JULLIARD. — *Arch. Mal. du Cœur*, 1935, p. 311.
- KIYONO. — Zur Frage der histiozytären Blutzellen (*Fol. Haemat.*, 1924).
- LABBÉ et BOULIN. — Sur un cas de leucémie subaiguë à monocytes (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934).
- LAWRENCE. — Three cases of monocytic leukamie (*Fol. Haemat.*, 1931).
- LEVY. — Anémie subleucémique à monocytes (*Le Sang*, 1934).
- LION et PERNET. — De la leucémie à mononucléaires clairs. (*Arch. Mal. du Cœur*, 1927, p. 219).
- MARCHAL, LEMOINE, BLOCH-MICHEL. — Leucémie chronique à monocytes sans splénomégalie, ni adénopathie (*Le Sang*, 1934).
- MARCHAL, BARGETON, MAHOUDEAU. — Sur huit cas de leucémie chronique à monocytes (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933).
- MARCHAL, SOULIE, MAHOUDEAU. — Sur un cas de leucémoïde à monocytes (*Le Sang*, 1933).
- MAS Y MAGRO. — Etudes sur les monocytes (*Le Sang*, 1936).
- MENDELSON. — Contribution à l'étude des leucémies à monocytes (*Thèse Paris*, 1934).
- MERKLEN et WOLF. — Monocytes et monocytoses (*Presse Méd.*, Paris 1927).
- Leucémie à monocytes (*Revue de Méd.*, Paris, 1928).
- Eléments de diagnostic différentiel entre la leucémie à monocytes et les autres leucémies (*Arch. mal. du cœur*, 1928).
- ORR. — Monocytic Leukämie (*Lancet*, 1933).
- OBERLING et GUÉRIN. — Les réticuloses et réticulo-endothélioses (*Le Sang*, 1934).
- RESCHAD et SCHILLING. — *Münch. med. Wochenschr.*, 1913.

- REVOL (L.). — L'exploration de la moëlle osseuse par ponction sternale (*Thèse Lyon*, 1937).
- STORTI. — Difficoltà diagnostiche in casi atipici di leucemia acuta (*Minerva Medica*, 1937).
- TOURAINÉ. — Variétés cliniques des leucémies lymphoïdes (*Journal Méd. Français*, Paris, 1922).
- WEISSENBACH. — Leucémie chronique à monocytes avec manifestations cutanées (Monocyto-dermies) (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1933).

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE. — Introduction.....	9
DEUXIEME PARTIE. — Historique.....	15
TROISIEME PARTIE. — Observations.....	19
QUATRIEME PARTIE. — Etude clinique et hématologique.	
<i>Chapitre I.</i> Etude clinique.....	37
<i>Chapitre II.</i> Etude hématologique. Myélogramme, splénogramme et adénogramme.....	57
CINQUIEME PARTIE. — Etude anatomique.....	67
SIXIEME PARTIE. — Etude diagnostique.....	75
SEPTIEME PARTIE. — Etude nosologique.....	89
CONCLUSIONS	93
BIBLIOGRAPHIE	97

